



TESIS DOCTORAL

**Estudio de la Memoria en Pacientes con Esclerosis Múltiple. Relación con los
Hallazgos en Resonancia Magnética**

Marietta Morales Martínez

Salamanca, 2018.

M^a VICTORIA PEREA BARTOLOME. Dra. en Medicina y Cirugía. Especialista en Neurología. Catedrática de Universidad. Área de Psicobiología. Dpto. de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca.

VALENTINA LADERA FERNANDEZ. Dra. en Psicología. Profesora Titular de Universidad, Área de Psicobiología. Dpto. de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca.

CERTIFICAN:

Que el trabajo, realizado bajo nuestra dirección por D^a. MARIETTA MORALES MARTINEZ, licenciada en Psicología, titulado “*Estudio de la Memoria en Pacientes con Esclerosis Múltiple. Relación con los Hallazgos en Resonancia Magnética*”, reúne los requisitos necesarios para optar al GRADO DE DOCTOR por la Universidad de Salamanca.

Salamanca, 2018

Fdo.: M^a Victoria Perea Bartolomé

Fdo.: Valentina Ladera Fernández

Agradecimientos

“Todo tiene su tiempo, y todo lo que se quiere debajo del cielo tiene su hora” (Eclesiastés 3:1)

Expreso mi reconocimiento a las Universidades de Salamanca e Iberoamericana que han hecho posible la realización de este trabajo.

Quiero expresar, también, mi reconocimiento a todos los profesores que me han ayudado y guiado en el camino que me ha llevado hasta este momento y, en particular, mi profundo reconocimiento a las Profesoras María Victoria Perea y Valentina Ladera, directoras de este trabajo, por su contribución en mi formación como neuropsicóloga e investigadora y por sus puntuales y valiosas sugerencias a lo largo de la dirección de este arduo trabajo.

Mi reconocimiento al Centro de Resonancia Magnética Hospital R.A. Calderón Guardia y a su personal, especialmente al Dr. José Vega Molina, y su asistente Lic. Gustavo Vega, por su apoyo, confianza y buenas orientaciones para lograr sacar adelante un trabajo rutinario y agotador.

Deseo expresar mi reconocimiento a todos los voluntarios que han participado en esta investigación. Debo agradecer, también, a la institución donde se han recogido los datos: Hospital R.A. Calderón Guardia.

Deseo agradecer, también, a la Lic. Melania Pérez de la Biblioteca de Salud de la Universidad de Costa Rica, por su disponibilidad y dedicación al apoyarme en todo momento.

A mi colega y amigo Dr. Alfonso Villalobos, deseo expresarle mi agradecimiento por todo su apoyo y paciencia en mis dudas y en la ejecución de los programas estadísticos.

A mi familia, gracias por su apoyo, ánimo y comprensión.

Un agradecimiento muy especial a mis hijos. A mis nietos. A mis hermanos que me han animado para que siga adelante y termine esta Tesis. A ellos y a mis padres que ya no están conmigo les dedico este trabajo.

Índice

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
PARTE I. REVISIÓN TEÓRICA	9
CAPÍTULO 1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE	10
1.1 Esclerosis Múltiple	11
1.2. Epidemiología	15
1.3. Etiología y Fisiopatología.	16
1. 4. Manifestaciones Clínicas	18
1.5 Diagnóstico. Tratamiento	24
CAPÍTULO 2. FUNCIÓN MNÉSICA	33
2.1 Aproximación Conceptual	34
2.2. Modalidades Mnésicas	35
2.3. Aspectos Neuroanatómicos y Neurofuncionales de la Memoria	40
2.4. Evaluación Neuropsicológica de la Memoria	48
2.5. Alteraciones Mnésicas	50
CAPÍTULO 3. MEMORIA Y ESCLEROSIS MULTIPLE	58
3. Memoria y Esclerosis Múltiple.	59
PARTE II. ESTUDIO EMPÍRICO	71
CAPÍTULO 4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	72
4.1. Objetivos Generales	73
4.2. Objetivos Específicos	73

4.3. Hipótesis.....	73
CAPÍTULO 5. METODOLOGÍA	76
5. METODOLOGÍA	77
5.1 Diseño.....	77
5.2 Descripción de Variables.....	77
5.3. Participantes	81
5.4. Instrumentos	86
5.5. Procedimiento.....	91
5.6. Análisis Estadísticos.....	93
CAPITULO 6: RESULTADOS	95
6.1 Rendimientos <i>mnésicos auditivos</i> en memoria <i>inmediata, demorada y reconocimiento</i>	96
6.2 Rendimiento mnésico en memoria <i>visual inmediata y demorada</i>	99
6.3 Rendimientos mnésicos en memoria <i>auditiva inmediata, demorada</i> y en tareas de <i>reconocimiento</i> relacionados con la <i>localización, lateralización y tamaño de la lesión</i> . 101	
6.4 Rendimientos mnésicos <i>visual inmediatos, demorados y localización, lateralización y</i> <i>tamaño de la lesión</i>	106
CAPITULO 7: DISCUSIÓN	117
CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES	123
REFERENCIAS	127
ANEXO.....	164

ANOVA.....	Análisis de Varianza
EDDS.....	Expanded Disability Status Scale de Kurtzke/ Evaluación Neurológica
EM.....	Esclerosis Múltiple
EMRR.....	Esclerosis Múltiple Remitente-Recidivante
EMSP.....	Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva
EMPP.....	Esclerosis Múltiple Primariamente Progresiva
EMPR.....	Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente
MMSE.....	Mini-Mental State Examination
RM.....	Resonancia Magnética
TCE.....	Traumatismo Craneoencefálico
AA.....	Amnesia Anterógrada
AR.....	Amnesia Retrógrada
AMAE.....	Pérdida de Memoria Asociada a la Edad
SNC.....	Sistema Nervioso Central
IRMC.....	Imágenes de Resonancia Magnética de Cerebro
PM.....	Memoria Prospectiva
APT.....	Amnesia Posttraumática
IFN-B.....	Interferón Beta
TDC.....	Ultrasonido Doppler Transcraneal

AT.....Amnesia Talámica

LCR.....Líquido Cefalo-Raquídeo

IgG..... Índice de Bandas Oligoclonales.

PA..... Potenciales Avocados.

HRACG.....Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.

MVI.....Memoria Visual Inmediata.

MVD.....Memoria Visual Demorada

RESUMEN

Resumen

Los objetivos del presente estudio, son analizar los rendimientos mnésicos auditivos y visuales, en pacientes con esclerosis múltiple remitente–recidivante (EMRR), comparándolos con sujetos sin deterioro cognitivo, de características sociodemográficas similares y analizar la relación entre las lesiones identificadas por la resonancia magnética (RM) en el grupo de pacientes con EMRR y sus rendimientos mnésicos auditivos y visuales. Las lesiones de las imágenes de RM, se cuantifican por: localización de la lesión, lateralización y tamaño de las lesiones. Es un estudio observacional transversal de pacientes EMRR (40 sujetos) y un grupo de comparación de características sociodemográficas similares (40 sujetos sanos). La evaluación de la memoria a corto y a largo plazo se realiza mediante las subescalas correspondientes de la Escala de Memoria Weschler-III. Los casos EMRR muestran mayores alteraciones de los rendimientos de las funciones mnésicas auditivas, en tareas de reconocimiento y visuales al compararlos con el grupo de sujetos sanos. Los hallazgos evidencian que: la memoria auditiva inmediata y en tareas de reconocimiento no se asocia de manera significativa con la localización de las lesiones, pero la memoria auditiva demorada, tiene una asociación estadísticamente significativa, siendo la zona periventricular y bilateral las más frecuentes. La memoria auditiva inmediata, demorada y en tareas de reconocimiento, no se asocia estadísticamente a la lateralización ni al tamaño de las lesiones. La memoria visual inmediata (MVI) y demorada (MVD), tienen una asociación altamente significativa al compararla con el lugar en que se localizan las lesiones. La zona periventricular, bilateral son las más importante para la MVI y el centro oval y la ubicación bilateral para la MVD. Los rendimientos mnésicos visuales inmediatos tienen una asociación significativa con la lateralización izquierda de las lesiones, no así los demorados, Al compararlos con el tamaño de la lesión *ninguno se asocia* estadísticamente.

Palabras claves: Esclerosis Múltiple; Memoria; Neuropsicología; Remitente-Recidivante; Resonancia Magnética.

INTRODUCCIÓN

Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es la causa frecuente de incapacidad neurológica de los adultos jóvenes de Europa y América y con frecuencia una de las causas de invalidez (Domínguez, Morales, Rossiere, Olán y Gutiérrez, 2012; Hernández, Romero e Izquierdo, 2011; Mestas, Salvador y Gordillo, 2012; Pierce y Ammon, 2012; Terré-Boliart y Orient-López, 2007).

Con frecuencia la enfermedad se describe como crónica, desmielinizante e inflamatoria del sistema nervioso central -SNC- Lassman, Bruck y Lucchinetti (2007). Considerada por la Organización Mundial de la Salud OMS (2003), generalmente de naturaleza autoinmune; la desmielinización de áreas focalizadas en la sustancia blanca han sido consideradas por mucho tiempo la principal característica de la EM (Fernández, Fernández y Guerrero, 2015; Río y Montalbán, 2014; Weller, 2008).

Cuando ocurre la desmielinización, ésta impide que los impulsos nerviosos viajen con la misma rapidez que en condiciones normales, o que éstos no se transmitan, por lo que se da un bloqueo dando lugar a los síntomas de la EM. Consecuentemente y de acuerdo a la localización de las lesiones, se puede afectar el nervio óptico, el tronco del encéfalo, la médula espinal y el cerebelo (Arbizú et al., 2008). Este proceso neurofisiológico, genera un deterioro de las funciones cognitivas, entre ellas, la memoria (Mestas, Salvador y Gordillo, 2012; Sedighi, 2011; Sumowski et al., 2013).

Las tasas de prevalencia de la EM, son mayores en países de Europa y América Latina, de latitud más cercana a los polos, más allá de 65 grados Norte o Sur. Se ha indicado que es más frecuente en poblaciones de origen caucásico (Melcon et al., 2013; Organización Mundial de la Salud, 2013). El hecho de que exista mayor prevalencia en las zonas cercanas a los polos, se atribuye a que la pobre exposición a los rayos solares interfiere en la síntesis de la vitamina D, que se ha demostrado se encuentra asociada a los

procesos de mielinización (Pozuelo-Moyano y Benito-León, 2013; Pozuelo-Moyano, Benito-León., Mitchell y Hernández-Gallego, 2013).

El deterioro mnésico, como señalan (Rao, Leo, Bernadin y Unverzagt, 1991), no se dan todas las modalidades de la EM, sino que depende de las áreas cerebrales afectadas.

Sedighi (2011), en un estudio realizado con 100 pacientes encontró que el 71% de éstos, presentaban deterioro de la memoria. Concluyó que el deterioro de la memoria es una incapacidad común en pacientes con EM, que empeora con la edad y la progresión de la enfermedad.

Otros estudios, revelan que las dificultades mnésicas más estudiadas en personas con EM, son las referidas a la memoria de trabajo y episódica (Bobholz y Rao, 2003; Thornton y Raz, 1997; Thornton, Raz y Tucke, 2002).

La mayoría de los trabajos afirman que las dificultades en la recuperación de la información es la causa primaria de los trastornos de memoria; la codificación por lo general está conservada. No obstante, otros trabajos revelan que los problemas en la codificación repercuten de manera directa y primaria en los déficit de memoria (Chiaravalloti y DeLuca, 2008).

Varios estudios han demostrado que los pacientes con la forma EMRR, tienen dificultades cognitivas y funcionales menos severas que los pacientes con la forma progresiva de la enfermedad (Gaudino, Chiaravalloti, DeLuca y Diamond, 2001; Huijbregts et al., 2004).

Otras investigaciones no han encontrado ninguna asociación entre el deterioro de la memoria, por una parte, y la discapacidad física, duración de la enfermedad o el curso (Bagert, Camplair y Bourdette, 2002; Rao, 2004).

Se ha señalado que existe gran variabilidad en los déficits cognitivos que pueden sufrir los pacientes con EM, sin que se manifiesten de manera uniforme. Variables clínicas

como la evolución de la enfermedad, la duración, el tipo de lesión, región o regiones cerebrales afectadas, pueden estar implicadas en esta variabilidad (Calabrese, 2006; Deloire et al., 2005; Gutiérrez, 2013).

Los pacientes con EMRR presentan alteraciones de memoria a corto plazo más frecuentes y precoces que los sujetos sanos de características sociodemográficas similares (Meshkova y Damulin, 2011).

Los estudios que intentan establecer la relación entre algunas variables como el grado de discapacidad evaluado con *Kurtzke Expanded Disability Status Scale -EDDS-* Kurtzke (1983) y los años de evolución de la enfermedad, han encontrado que son pobres predictores del deterioro cognitivo, sin embargo el estado de discapacidad en los pacientes con EM influye en su independencia para las actividades diarias (Gutiérrez, 2013).

Otros factores que también se han estudiado son, el nivel de escolarización, ocupación y edad en la que se diagnosticó la enfermedad (Sartori y Edán, 2006), señalan que los sujetos con EM tienen más dificultad para utilizar estrategias semánticas, a la hora de evocar la información, que el grupo comparación. Estos autores encontraron una correlación positiva entre la edad de inicio y los años de escolaridad y la ocupación.

Mestas et al. (2012), realizaron un estudio sobre las diferencias en el procesamiento de la información verbal, en un grupo de pacientes con EMRR, obtuvieron rendimientos inferiores en relación al grupo de comparación sanos obteniendo una correlación positiva entre años de escolaridad y el inicio de la enfermedad y entre el inicio de ésta y la ocupación. Señalan también estos autores que los pacientes con EMRR, tienen poca capacidad de planificación, lo cual incide en su desempeño en tareas de memoria y aprendizaje. Encontraron puntuaciones inferiores en los pacientes con EM, cuando son comparados con sujetos sanos.

A pesar que hay muchos estudios realizados hasta el momento, los diseños son distintos y no permiten comparar los hallazgos, los cuales no son concluyentes. Por otra

parte, en muchos países como Costa Rica, se realizan intentos de sistematización, utilizando pruebas que no son estandarizadas y por ende, sus resultados no son comparables. Los estudios neuropsicológicos, frecuentemente se realizan utilizando pruebas de rastreo cognitivo breve y no se han llevado a cabo evaluaciones minuciosas, de las diferentes funciones cognitivas. En la revisión de la literatura realizada en este trabajo hemos observado que desde un punto de vista neuropsicológico, existe gran variabilidad entre los estudios (ej. Adler y Lemback, 2015; Calabrese, 2006; Deloire et al., 2005; Sumowski et al., 2013), no existiendo resultados concluyentes.

El objetivo general de este trabajo es estudiar los rendimientos mnésicos en pacientes EMRR y analizar la implicación de las lesiones localizadas en diferentes áreas cerebrales sobre el sistema funcional mnésico.

La estructura del presente trabajo, se organiza en dos partes:

– **Parte I. Revisión Teórica.** Consta de tres capítulos.

Capítulo 1. Esclerosis Múltiple. Se lleva a cabo la revisión de la EM más concretamente del tipo remitente-recidivante.

Capítulo 2. Funciones Mnésicas. Se hace una revisión del concepto y de los componentes que la integran, modalidades mnésicas, aspectos neuroanatómicos y neurofuncionales de la memoria, evaluación neuropsicológica de la memoria y alteraciones mnésicas.

Capítulo 3. Memoria y Esclerosis Múltiple. Se analiza el funcionamiento mnésico en la EM.

Parte II. Estudio Empírico. Consta de cinco capítulos.

Capítulo 4. Objetivos e Hipótesis. Se presentan los objetivos e hipótesis planteadas.

Capítulo 5. Metodología. En este capítulo se incluyen los pasos seguidos para la realización de esta investigación: diseño, descripción de variables, participantes, material utilizado y procedimiento llevado a cabo.

Capítulo 6. Resultados. Se exponen los resultados obtenidos.

Capítulo 7. Discusión. Se lleva a cabo la discusión de los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación, comparándolos con los estudios realizados por otros investigadores en este campo.

Capítulo 8. Conclusiones. Se muestran las principales conclusiones del estudio.

Finalmente se presentan las referencias bibliográficas.

PARTE I. REVISIÓN TEÓRICA

CAPÍTULO 1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

CAPÍTULO 2. FUNCIÓN MNÉSICA

CAPÍTULO 3. MEMORIA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

CAPÍTULO 1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1.1. Esclerosis Múltiple

1.2. Epidemiología

1.3. Etiología y Fisiopatología

1.4. Manifestaciones Clínicas

1.5. Diagnóstico. Tratamiento

1.1 Esclerosis Múltiple

Es ciencia constituída que la EM es una enfermedad desmielinizante, que produce una serie de lesiones multifocales, que de acuerdo al número y tamaño, explican el grado de deterioro, el cual resulta irreversible. Se caracteriza por brotes y remisión, que no implica necesariamente volver al “estado normal” pero que presenta una mejoría relativa. Las lesiones se van acumulando en las recaídas y producen cada vez mayor deterioro neurológico y cognitivo.

EM es una enfermedad inflamatoria, crónica, desmielinizante, neurodegenerativa del SNC, autoinmune (Gómez y Anaya, 2005; Cuevas-García, 2017; Fernández y Fernández, 2005; Fernández et al., 2013; Hartung, Aktas, Menge y Kieseier, 2014; Hernández, Romero e Izquierdo, 2011; Howard, Trevick y Younger, 2016; Kurtzke, 1988; Lassman, Bruck y Lucchinetti, 2007; Waid et al., 2014); destacan el carácter inflamatorio, crónico y degenerativo de la enfermedad, siendo la más frecuente de las enfermedades del SNC. Sin embargo, no está claro cual es el antígeno que desencadena la reacción, por lo que se afirma que existe una probable etiología autoinmune (Fernández, Fernández y Guerrero, 2015).

Casanova, Nishimura y Swann (2014); CIE-10 (1992); Hernández et al. (2011) reconocen la susceptibilidad genética, además de considerarla como una enfermedad compleja y multifactorial, con un factor ambiental desencadenante. Es considerada como una enfermedad imprevisible, progresivamente incapacitante, algunas veces hasta el punto de perder la capacidad para escribir hablar o caminar; que se hipotetiza está producida por infecciones víricas, predisposición genética y condiciones ambientales, entre otras causas (Coveñas et al., 2011; Olsson, Barcellos y Alfredsson, 2016).

La EM es una enfermedad que involucra la materia blanca de los lóbulos cerebrales, nervio óptico, el cerebelo, y la espina dorsal. Se caracteriza por la desmielinización

multifocal y degeneración axonal en los nervios ópticos, cerebrales y de la médula espinal (Gómez y Anaya, 2005; Fernández et al., 2013; Kurtzke, 1988; Waid et al., 2014).

De acuerdo con (Olsson et al., 2016), esta enfermedad combina factores de predisposición genética, estilo de vida y ambientales, que potencializan el riesgo a padecer la enfermedad. Entre los factores ambientales ya comprobados está la poca exposición al sol, que explica los bajos niveles de vitamina D y la exposición a infecciones por el virus Epstein-Barr (Fernández, Fernández y Guerrero 2015; Flores, Gabriel-Ortiz, Pacheco-Moisés, Bitzer-Quintero y Quintero, 2015; Young y Rickinson, 2004; Zulet, Fontes, Blanco, Bescos y Iriarte, 2017). En el estilo de vida está la dieta, horarios laborales por turnos, entre otros, que se ha observado pueden actuar como precipitadores de las crisis.

La EM es una de las causas más frecuentes de incapacidad en el adulto joven (Cuevas-García, 2017; Lassmann y Bradl, 2017; afecta especialmente a las mujeres (Albalawi et al., 2017). Su principal característica es la recurrencia de crisis y desarrolla un curso clínico progresivo de origen incierto (CIE-10 G35, 1992; Nogales-Gaete et al., 2014). El estilo de vida y los factores ambientales son claves para el riesgo de la EM (Izquierdo, 2014; Olsson et al., 2016). Tiene un importante impacto económico y social (Izquierdo y García, 2014).

Las principales características de la enfermedad son los síntomas temporales y déficits neurológicos, que ocurren en múltiples episodios llamados brotes, recidivas o exacerbaciones, seguidas de períodos de remisión de los síntomas (Fernández y Fernández, 2005; Hernández et al., 2011; Prieto, 2014), afirma que es muy importante reconocer la diseminación de las lesiones anatómicas en todo el SNC. El 90,0% de los pacientes con EM presentan un curso clínico caracterizado por la aparición de episodios o brotes de disfunción neurológica y más o menos reversibles, que se repiten cada cierto tiempo, dejando secuelas funcionales neurológicas (forma en brotes o recidivante-remitente EMRR).

Los conocimientos acerca de la frecuencia y distribución de la EM, factores de riesgo, genética, anatomía patológica, patogenia, marcadores diagnósticos y pronósticos, así como su tratamiento, están experimentando un verdadero avance, por lo que las expectativas para médicos y pacientes han cambiado radicalmente (Fernández, 2014; Olsson et al., 2016). Además, el diagnóstico se realiza cada vez de forma más precoz después del comienzo de la enfermedad, por lo que hay más posibilidades de incidir en el proceso distanciando las crisis y por ende, disminuyendo el avance del deterioro (Fernández et al., 2015).

Estudios epidemiológicos han señalado que la prevalencia de la EM es mucho más elevada en países desarrollados y es más frecuente en mujeres que en varones, proporción mujer /hombre de aproximadamente 2:1 (Lassman y Bradl, 2017; Olsson et al., 2016); aparece entre la segunda y cuarta década de la vida y representa la segunda causa de discapacidad neurológica, después de las lesiones cerebrales traumáticas. En el 2008 se establece una relación que se ha mantenido muy estable, un 60,0% de los casos son de género femenino y un 40% del masculino. La latitud más cercana a los polos, más allá de 65 grados Norte o Sur, explica la dificultad de sintetizar la vitamina D, que se ha demostrado se asocia a la aparición de la enfermedad debido a sus efectos inmunorreguladores. También se asocia a la enfermedad como factores causales, el tabaquismo y la exposición a ciertos agentes infecciosos (virus de Epstein Barr), entre otros. (Bertrado-Cortés, Villamil-Osorio, Carrera-Pineda, Martínez-Cortés y Guerrero-Cantera, 2016; Fauci y Morens, 2012; Fernández y Fernández, 2005; Martínez-Altarriba, Ramos-Campoy, Luna-Calcaño y Arrieta-Antón, 2014; Olsson et al., 2016; Pozuelo-Moyano et al., 2013; Rae-Grant, Fox y Bethoux, 2013; Río y Montalbán, 2014; Zamzam, Fouad, Elaidy, Abd-Elaziz y Abd-Elaziz, 2016).

Fauci y Morens (2012), afirman que la enfermedad se puede presentar en cualquier momento de la vida. Casi el 10,0 % de los enfermos de EM, comienzan antes de los 18 años de edad; aunque se han descrito casos que inician desde el primero o segundo año de vida, o a los ochenta años. Houtchens, Lublin, Miller y Khoury (2012), señalan que la EM

puede comenzar a cualquier edad, pero que es rara su aparición antes de los 10 años y después de 60 años. La edad de inicio la ubican por lo general entre 20 y 40 años de edad.

Según los datos reportados por las encuestas del Atlas (2013), el número estimado de personas con EM en el mundo ha ido en aumento de 2,1 millones en 2008 a 2,3 millones en el 2013, y la prevalencia global fue de 30 por 100.000 habitantes en 2008 a 33 por 100.000 habitantes en el 2013.

En términos de la población cubierta, los datos corresponden al 87,8% de la población mundial, 97,1% de la población en América, 94,2% en Europa, 93,7% en el Pacífico Occidental, 89,8% en el Mediterráneo Oriental, 80,2%, en el Sudeste de Asia y 70,3% en África. Los datos se recopilaron en 44 países (84,6%), 20 países de la Región de las Américas (57,1%), 18 países de África (39,1%), 16 países del Mediterráneo Oriental (76,2%), 9 países del Pacífico Occidental (33,3%) y 4 países de Asia Sudoriental (36,4%).

Steinman (2014) encuentra que más de 2,4 millones de personas en todo el mundo son portadoras de esta enfermedad y el 80,0 % la padecen.

La prevalencia varía con la etnia, siendo más alta entre europeos y nórdicos, en los que indiscutiblemente existe una predisposición genética Melcon et al. (2013). Esta prevalencia se incrementa en proporción directa al aumento de la distancia desde el Ecuador, los factores dietéticos y los niveles de la forma activa de la vitamina D. En las poblaciones asiáticas la enfermedad es rara y es casi desconocida en la población negra del África (Pierce y Ammon, 2012). La prevalencia en Latinoamérica es de 2 hasta 13 casos por cada 100.000 habitantes y en países como Cuba una prevalencia de 103/100.000 habitantes (Domínguez et al., 2012). La prevalencia en Costa Rica es de 7.1 por 100.000 habitantes (Rivera y Cabrera-Gómez, 2008).

Es importante tomar en cuenta el acceso de las poblaciones mencionadas a la atención de la salud, como por ejemplo los países africanos que mueren por desnutrición, enfermedades infecciosas y guerras. Hay que preguntarse por la validez de estos datos. Sin

embargo, los estudios de la población afrodescendiente en USA, develan menor incidencia de la enfermedad.

1.2. Epidemiología

Estudios epidemiológicos han señalado que la prevalencia de la EM es mucho más elevada en países desarrollados y es más frecuente en mujeres que en varones, proporción mujer /hombre de aproximadamente 2:1 García, Meza y Castillo (2010); Lassman y Bradl (2017); Olsson et al. (2016); aparece entre la segunda y cuarta década de la vida y representa la segunda causa de discapacidad neurológica, después de las lesiones cerebrales traumáticas. En el 2008 se establece una relación que se ha mantenido muy estable, un 60,0% de los casos son de género femenino y un 40% del masculino. La latitud más cercana a los polos, más allá de 65 grados Norte o Sur, explica la dificultad de sintetizar la vitamina D, que se ha demostrado se asocia a la aparición de la enfermedad debido a sus efectos inmunorreguladores. También se asocia a la enfermedad como factores causales, el tabaquismo y la exposición a ciertos agentes infecciosos (virus de Epstein Barr), entre otros. Bertado-Cortés, Villamil-Osorio, Carrera-Pineda, Martínez-Cortés y Guerrero-Cantera (2016); Fauci y Morens (2012); Fernández y Fernández (2005); Martínez-Altarriba, Ramos-Campoy, Luna-Calcaño y Arrieta-Antón (2014); Olsson et al. (2016); Pozuelo-Moyano, Benito-León, Mitchell y Hernández-Gallego (2013); Rae-Grant, Fox y Bethoux (2013); Río y Montalbán (2014); Zamzam, Fouad, Elaidy, Abd-Elaziz y Abd-Elaziz (2016).

Fauci y Morens (2012), afirman que la enfermedad se puede presentar en cualquier momento de la vida. Casi el 10,0 % de los enfermos de EM, comienzan antes de los 18 años de edad; aunque se han descrito casos que inician desde el primero o segundo año de vida, o a los ochenta años. Houtchens, Lublin, Miller y Khoury (2012), señalan que la EM puede comenzar a cualquier edad, pero que es rara su aparición antes de los 10 años y después de 60 años. La edad de inicio la ubican por lo general entre 20 y 40 años de edad.

Según los datos reportados por las encuestas del Atlas (2013), el número estimado de personas con EM en el mundo ha ido en aumento de 2,1 millones en 2008 a 2,3 millones en el 2013, y la prevalencia global fue de 30 por 100.000 habitantes en 2008 a 33 por 100.000 habitantes en el 2013. En términos de la población cubierta, los datos corresponden al 87,8% de la población mundial, 97,1% de la población en América, 94,2% en Europa, 93,7% en el Pacífico Occidental, 89,8% en el Mediterráneo Oriental, 80,2%, en el Sudeste de Asia y 70,3% en África. Los datos se recopilaron en 44 países (84,6%), 20 países de la Región de las Américas (57,1%), 18 países de África (39,1%), 16 países del Mediterráneo Oriental (76,2%), 9 países del Pacífico Occidental (33,3%) y 4 países de Asia Sudoriental (36,4%).

Steinman, (2014) encuentra que más de 2,4 millones de personas en todo el mundo son portadoras de esta enfermedad y el 80,0 % la padecen.

Es importante tomar en cuenta el acceso de las poblaciones mencionadas a la atención de la salud, como por ejemplo los países africanos que mueren por desnutrición, enfermedades infecciosas y guerras. Hay que preguntarse por la validez de estos datos. Sin embargo, los estudios de la población afrodescendiente en USA, develan menor incidencia de la enfermedad.

1.3. Etiología y Fisiopatología.

Sobre la etiología de la EM lo que se tiene actualmente son hipótesis no probadas (Martínez-Altarriba et al., 2015; Prieto, 2014). Su compleja etiopatogenia, que involucra factores genéticos y ambientales en interacción, explican la dificultad de precisar la dinámica de la enfermedad.

Este “desconocimiento” explica en parte la dificultad de encontrar un tratamiento curativo disponible para la enfermedad (Howard et al., 2016; Lassman y Bradl, 2017).

Fernández y Fernández (2005), afirman que la respuesta inmunitaria deficiente mantiene la inflamación de las lesiones de la EM. Se postula que esta enfermedad se produce en individuos genéticamente predispuestos, sobre los que actúa un factor ambiental desconocido, posiblemente una infección, que provoca una respuesta inmunitaria anormal (Fernández et al., 2011; Martínez-Altarriba, Ramos-Campoy, Luna-Calcaño, y Arrieta-Antón, 2014), de curso crónico e invalidante (Fernández et al., 2014).

Existen cuatro hipótesis principales de la causa de la EM: la inmunológica que considera que hay una deficiencia inmunológica aunque se desconoce certeramente el mecanismo; la que se explica por un agente medioambiental (por ejemplo: la lejanía del Ecuador); la infecciosa que considera que la produce una infección viral Epstein-Barr, que está presente en la mayoría de las personas con EM y la que habla de factores genéticos predisponentes (Coles, 2009; Hassani et al., 2018; Howard et al., 2016; Pierce y Ammon, 2012; Prieto, 2014).

Una de las hipótesis patogénicas más aceptadas, es que existen personas genéticamente predispuestas, que al exponerse a un factor ambiental desconocido, se le activan las células T autorreactivas, que han permanecido en un período de latencia de 10 a 20 años. Estas células pueden ser reactivadas por una infección vírica, por el puerperio u otro agente infeccioso que por medio de un mimetismo molecular, o por estimulación a través de superantígenos virales o bacterianos, producen la enfermedad. Como consecuencia, una vez activadas las células T, pasan selectivamente la barrera hematoencefálica (Fernández y Fernández, 2005; Hauser y Goodin, 2012).

La explicación más aceptada supone una ruptura del equilibrio inmunorregulador de las células T activas/ células T reguladoras; algunas evidencias muestran la incidencia del estrés oxidativo en la enfermedad (Flores, Gabriel-Ortiz, Pacheco-Moisés, Bitzer Quintero y Quintero, 2015; Pedroso, 2012).

Las investigaciones concluyen que la EM se caracteriza por lesiones desmielinizantes y cierto grado de degeneración axonal (Lassmann, van Horsen y Mahad,

2012; Smith y McDonald, 1999). La conducción nerviosa en los axones, se da de manera saltatoria; es decir, el impulso salta de un nudo de Ranvier al siguiente, sin despolarizar la membrana axónica, en la que está la vaina de mielina (Hauser y Goodin, 2012; Steinman, 2014).

Martínez-Altarriba et al. (2014); Prieto (2014), señalan que cuando las lesiones son importantes, se activa la proliferación de los astrocitos, afectando el tejido nervioso y produciendo destrucción en los axones; cuando esto sucede es que se producen las manifestaciones clínicas. La lesión de la mielina deja al descubierto la membrana que recubre los axones, produciendo cambios en los canales iónicos para terminar en neurodegeneración y discapacidad (Arbizú et al., 2008).

El proceso de ataque del sistema inmunológico a la mielina, se pone en evidencia al observar los tejidos dañados al compararlos con la Encefalomiелitis Experimental Autoinmune, que es una enfermedad similar a la EM, que puede ser inducida en roedores (Coveñas et al., 2011).

A manera de conclusión de este apartado es importante destacar de acuerdo a Izquierdo (2014); Perret (1974) que la EM es una enfermedad muy compleja y heterogénea, puesto que intervienen múltiples factores que inciden en su aparición, curso y respuesta al tratamiento que no es curativo; todos estos factores explican los altos costos sociales y económicos.

1. 4. Manifestaciones Clínicas

La principal característica de la EM es la desmielinización de los axones de las neuronas a nivel del SNC. Según la ubicación de las lesiones y de su tamaño, se produce una gran variabilidad de signos y síntomas. Los síntomas pueden ser tan insignificantes, que la persona no acude al médico durante meses o años; y cuando las manifestaciones son

muy acentuadas, que exigen atención especializada, la enfermedad puede tener años de evolución (Prieto, 2014; Venken, Hellings, Liblau y Stinissin, 2010).

Según Venken, Hellings, Liblau y Stinissin (2010), hay personas que no presentan síntomas en el transcurso de su vida, y son portadoras de la EM; sin embargo, en resonancias magnéticas realizadas por alguna otra causa, se ha evidenciado signos de la enfermedad.

Las lesiones se producen en distintas áreas del SNC, a saber: región periventricular, nervio óptico, tronco encefálico, pedúnculos cerebelosos y médula, que pueden producir distintos síntomas como: diplopía, disartria, temblor, ataxia, alteraciones de la sensibilidad, disfunción vesical, paraparesias, alteraciones emocionales y deterioro intelectual (Casanova et al., 2014; Venken et al., 2010; Villalpando, Shamah-Levy, Rojas y Aguilar-Salinas, 2010).

De acuerdo a Villalpando et al. (2010), los principales síntomas de la EM son de tipo sensorial, motores, tronco encefálico, alteraciones visuales, oculomotoras y del cerebelo, cuya frecuencia varía, como se resume a continuación.

La presencia de alteraciones sensoriales es referida entre el 34,0% y 45,0% de las personas enfermas, los síntomas motores entre el 22,0% y el 40,0%, los del troncoencefálico se presentan en el 25,0 %, las alteraciones visuales entre el 13,0% y 20,0%, las oculomotoras entre el 8,0% y el 41,0%, siendo las principales la diplopía y el nistagmo. Las alteraciones del cerebelo se presentan en el 20,0% de los casos, que puede producir disartria, temblor, inestabilidad de la marcha, alteraciones en los esfínteres. Cuando se presenta deterioro cognitivo en las personas enfermas, hay que estudiarlo minuciosamente (Villalpando et al., 2010).

Las alteraciones sensoriales más frecuentes se describen como pinchazos u hormigueos (parestias), pérdida de sensibilidad de una o más extremidades (acorchamiento), pérdida de la sensibilidad térmica, ambos considerados como

manifestaciones de una lesión del haz espinotalámico. La sensación de banda opresora sobre el tronco o las extremidades, la pérdida del sentido de posición, vibración, movimiento, discriminación de dos puntos, indican una lesión de los cordones posteriores de la médula. Es importante destacar que en el transcurso de la enfermedad, cuando se presentan las crisis o brotes, las personas enfermas manifiestan dolor, fatiga, eventualmente crisis convulsivas y trastornos cognitivos, que se hacen más graves conforme la enfermedad avanza (Howard et al., 2016; Nogales-Gaete et al., 2014; Villalpando et al., 2010).

Los tipos de lesión, sean estas cerebrales o en la espina dorsal, varían mucho entre las personas enfermas. En dependencia de su localización y tamaño, se dan las manifestaciones clínicas y el grado de deterioro cognitivo Houtchens et al. (2012). Sin embargo, a pesar de la presencia de secuelas invalidantes, la plasticidad del cerebro, en dependencia de la actitud del enfermo, permite compensar los déficits producidos por las lesiones, como se observa en la práctica clínica.

Los nervios dañados pueden recuperar parcialmente la función, utilizando los canales de sodio de las membranas celulares Hauser y Goodin (2012). En este sentido, lo que ocurre es que al degenerar la mielina, se produce una sobre expresión de los canales de sodio, básicamente como respuesta del daño de la mielina; eso hace que se produzcan mecanismos para sacar el exceso de sodio y la forma es intercambiarlo por el calcio. La entrada del calcio aumenta el daño en la neurona, porque favorece la oxidación por radicales libres. Si se logra bloquear la entrada de los iones, se puede producir la recuperación parcial de los nervios, H. Fernández (comunicación personal, 6 de febrero, 2018).

Los síntomas más frecuentes que se presentan al inicio de la enfermedad son: alteración de la sensibilidad, hormigueo u otras parestesias, entumecimientos u otras sensaciones en las extremidades, en el tronco o en la cara.

La persona puede perder fuerza o destreza en una pierna o una mano. Algunos desarrollan solo trastornos visuales como: visión doble, ceguera parcial y dolor en un ojo,

visión nublada o pérdida de la visión central (neuritis óptica). Pueden presentar también atrofia muscular, dolor, trastornos de los esfínteres y sexuales, trastornos cognitivos, neuralgia del trigémino y crisis epilépticas (Houtchens et al., 2012; Prieto, 2014). Entre estas secuelas están los déficit en la memoria que conlleva consecuencias negativas para la calidad de vida de los pacientes (Leavitt et al., 2014).

Patti et al. (2015), realizan un estudio de cohorte en pacientes con EM y concluyen que el daño focal de la materia gris es el predictor más relevante de las alteraciones cognitivas a largo plazo.

Nygaard et al. (2015), realizan un estudio sobre el impacto del grosor cortical y el área de la superficie en los síntomas clínicos de la EMRR temprana. Concluyen que el grosor cortical afecta en las fases tempranas de la EMRR, determinando síntomas clínicos específicos.

La fatiga es considerada, como uno de los síntomas más incapacitantes y afecta de manera significativa la calidad de vida de las personas enfermas. El enfoque compensatorio de la fatiga sostiene que es un estado causado por la carga de tareas y se define como un estado interno, que sólo puede medirse conductualmente aplicando tareas cognitivas (Bakshi, 2003; Freal, Kraft y Coryell, 1984; Hanken, Eling y Hidebrant, 2014; Homorodean, Leucuta y Perju, 2016).

Khodarahimi y Rasti (2015), encuentran que los pacientes con EM tienen fatiga, depresión y neuroticismo significativamente más alto que el grupo comparación. Wendebourg et al. (2017) identifican que los programas educativos, especialmente las intervenciones basadas en una terapia cognitiva conductual, logran un efecto positivo en la reducción de la fatiga.

La fatiga se puede desencadenar por la actividad física y mejorar con el reposo, pero también puede tratarse de una fatiga crónica, constante y persistente, que se incrementa con

el calor (Krupp, Alvarez, LaRoca y Sheinberg, 1988; Krupp, Sliwinski, Masur, Friedberg y Coyle, 1994).

Sin embargo, Fernández-Muñoz et al. (2015); Homorodean et al. (2016); identifican la fatiga como un síntoma inespecífico pero común en la EM y representa una causa de discapacidad importante que afecta la calidad de vida de los pacientes. Establecen una asociación con la gravedad de la enfermedad y su duración. Sin embargo, Meca-Lallana et al. (2016), administran acetato de glatiramer por 6 meses a un grupo de pacientes, logrando disminuir las puntuaciones en la Escala de Impacto de la Fatiga. Concluyen que los pacientes con fatiga moderada/grave que cambian la medicación de INF-B a acetato de glatiramer, al mejorar la fatiga, reducen su deterioro en el trabajo y mejoran la calidad de vida.

Hauser y Goodin (2012); Ropper, Samuels y Klein, 2014; Steinman (2014), describen los siguientes signos asociados a la EM: el signo de Lhermitte, da la sensación de una descarga eléctrica que desciende desde el cuello por la espalda hasta las extremidades al flexionar el cuello. Otro signo es el fenómeno de Uhthoff, que consiste en una disminución de la agudeza visual durante un período corto de tiempo, asociado al calentamiento corporal o después del ejercicio, el cual desaparece cuando la temperatura corporal se normaliza Treviño-Frenk, Flores y Vidaltamayo (2016), consideran que estas manifestaciones se dan por la hiperexcitabilidad de los axones sin mielina, que generan impulsos eléctricos e irradiación de éstos.

El tipo más frecuente de EM es el recurrente - remitente (EMRR), que afecta a más del 80,0% de las personas enfermas. En las fases iniciales puede que no haya síntomas y a veces pueden pasar varios años, sin manifestaciones sintomáticas, aunque se están produciendo las lesiones inflamatorias desmielinizantes en el SNC (OMS, 2003; Prieto, 2014). Como consecuencia los brotes son imprevisibles: los síntomas pueden aparecer en cualquier momento.

En este mismo grupo están las personas con EMRR, que presentan síntomas en cada crisis, repetidos o nuevos. Estas crisis pueden durar días o semanas y luego remiten total o parcialmente. Entre los brotes hay una falsa percepción de que la enfermedad no progresa (Fernández et al., 2015; OMS, 2003).

Kipp (2016), afirma que la desmielinización se considera como la característica principal de la EM; sin embargo, en los últimos años se considera también como características igualmente importantes, la pérdida sustancial de axones y de neuronas, que de acuerdo a Lemus, Warrigton y Rodríguez (2018), es el evento primario que produce déficits clínicos más que la desmielinización per se. La remielinización es uno de los ejemplos mejor documentados de la reparación de tejidos en el SNC humano, no así la pérdida de los axones y neuronas. Existen evidencias post mortem de que los procesos de la remielinización de los axones se produce tanto en las primeras fases de la enfermedad EMRR, como en etapas tardías (Kipp, 2016).

Después de 10 años, un 50,0% de los pacientes pasan del curso en brotes a un curso progresivo (forma secundariamente progresiva-EMSP), que es la forma avanzada de la enfermedad. Un 10.0% de los pacientes muestran un curso progresivo desde el comienzo (forma progresiva primaria-EMPP), afecta alrededor del 10.0% al 15.0% de los pacientes. La principal característica es la falta de ataques bien definidos y se da un empeoramiento constante de los síntomas. Consecuentemente se van acumulando déficits y discapacidad (Browne et al., 2014; Martínez-Altarriba, Ramos-Campoy, Luna-Calcaño y Arrieta-Anton, 2015). Entre un 30,0 y un 50,0% de los afectados con la forma recurrente-remitente, desarrollan la forma secundaria progresiva antes de 10 años OMS (2003).

Por último, está la EM benigna, cuyo diagnóstico tiene carácter retrospectivo. La discapacidad acumulada después de un periodo de 15 a 20 años, a consecuencia de recaídas y remisiones leves que muchas veces pasan desapercibidas, llevan a un diagnóstico tardío de la enfermedad (OMS, 2003; Prieto, 2014; Rodríguez-García, 2014).

En la actualidad, con la clínica y con la ayuda de los métodos de investigación paraclínicos (LCR, potenciales evocados, resonancia magnética), es posible descartar con bastante seguridad otras enfermedades y dar un diagnóstico de EM en la mayoría de los casos; además el diagnóstico se realiza cada vez de forma más precoz Fernández et al. (2015).

Modica et al. (2016), concluyen que la reserva cerebral y la reserva cognitiva de los pacientes con EM, explican el comportamiento de la evolución de la enfermedad, dado que una baja reserva cognitiva se asocia con una disminución de la velocidad del procesamiento cognitivo. Entonces, una alta reserva cognitiva previene el deterioro cognitivo relacionado con el deterioro cortical.

1.5 Diagnóstico. Tratamiento

El sello distintivo para el diagnóstico clínico de la EM es la disfunción neurológica y la diseminación demostrable de lesiones en tiempo y espacio (Polman et al., 2011; Rovira, 2001). Por lo general el diagnóstico de la EM, siempre se ha hecho sobre una base clínica, aunque actualmente la precisión diagnóstica, exige tomar en cuenta las imágenes de resonancia magnética de cerebro (IRMC), la evaluación del líquido cefalorraquídeo y las pruebas de potenciales avocados (Mendibe, 2014; OMS, 2003; Pierce y Ammon, 2012).

La característica patológica de la EM es la presencia de placas desmielinizadas, que implican la materia blanca periventricular, los nervios ópticos, el tronco encefálico y el cerebelo o la materia blanca de la médula espinal (Pierce y Ammon, 2012). La inflamación focal causa la degradación de la mielina en las fibras nerviosas (Martínez-Altarrriba et al., 2015; OMS, 2003). La EM produce lesiones multifocales desmielinizantes que asocian una gran diversidad de síntomas transitorios o progresivos con discapacidad irreversible.

La desmielinización produce una alteración de la función neurológica debido a la pérdida de las funciones aislantes y de la capacidad de aumentar la velocidad de conducción nerviosa de la mielina (Treviño et al., 2016). De acuerdo a Absinta, Sati y

Reich (2016), la visualización de las lesiones desmielinizantes por medio de la IRM, se ha vuelto fundamental tanto para el diagnóstico y monitorización de la EM.

Cuando un paciente presenta el primer síntoma neurológico y existe evidencia de lesiones desmielinizantes y de pérdida axonal, exige un tratamiento temprano y utilizar múltiples estrategias para la remielinización y la preservación de los axones y oligodendrocitos (OL) (Cuevas García, 2017; Lemus et al., 2018; Popescu y Lucchinetti, 2012).

Sin embargo, se advierte que existe una falta de evidencia científica que respalde el papel de los autoantígenos activos y los anticuerpos en comparación con las cascadas inflamatorias y desmielinizantes encontradas en los pacientes con EM (Lemus et al., 2018).

Es importante hacer un diagnóstico diferencial de la EM, con patologías como los trastornos vasculares, la enfermedad de Sjogren y la sarcoidosis, hasta que se demuestre mediante imágenes, la diseminación de las lesiones (Cuevas-García, 2017; OMS, 2003; Polman, 2011). Actualmente, los criterios diagnósticos más utilizados en el diagnóstico de la EM, son los criterios de McDonald (2010) Tabla 1.

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de Esclerosis Múltiple de McDonald (2010)

Ataques	Lesiones	Criterios adicionales para el diagnóstico
2 o más brotes	Evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones (o) evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque anterior.	Ninguno. La evidencia clínica es suficiente. Es deseable otra evidencia, pero debe ser consistente con la EM.
2 o más brotes	Evidencia clínica objetiva de 1 lesión.	Diseminación en espacio demostrada por una lesión T2, en por lo menos dos de las áreas del SNC típicas de la EM (periventricular justacortical, infratectorial o médula espinal); o esperar un segundo ataque clínico que comprometa otro sitio diferente del SNC.
1 brote	Evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Un año de la progresión de la enfermedad (retrospectiva o prospectiva) y por lo menos 2 de estos 3 criterios: Diseminación en espacio en el cerebro basada en: Diseminación en espacio en la médula espinal basada en (>2 lesiones T2 en la médula); LCR positivo (bandas oligoclonales o índice de IgG).
1 brote	Evidencia clínica objetiva de 1 lesión.	Diseminación en espacio demostrada por una lesión T2, en por lo menos dos áreas del SNC típicas de la EM (periventricular justacortical o infratectorial o médula espinal); espera de un segundo ataque clínico que comprometa otro sitio diferente en el SNC y diseminación vista con y sin contraste en cualquier momento; una lesión nueva T2 y /o lesiones demostradas con contrastes en la RM de seguimiento, sin importar el momento o espera de un segundo ataque clínico en el tiempo, demostrada por lesiones simultáneas asintomáticas
o (progresión neurológica insidiosa, sugestiva de EM primariamente progresiva)		Un año de la progresión de la enfermedad (retrospectiva o prospectiva) y por lo menos 2 de estos 3 criterios. Diseminación en espacio en el cerebro basada en: Diseminación en espacio en la médula espinal basada en (> 2 lesiones T2 en la médula); LCR positivo (bandas oligoclonales o índice de IgG elevado).*

Nota : LCR- Líquido Cefaloraquídeo; RM- Resonancia Magnética; SNC-Sistema Nervioso Central.

* No se exige que las lesiones capten contraste. Si el paciente tiene un síndrome de tronco cerebral o de la médula espinal, las lesiones sintomáticas actuales se excluyen de los criterios.

Fuente: Polman, (2011). Traducido por Reyes-Velarde, M.V.

Los tratamientos actuales se orientan a controlar los síntomas, a distanciar la ocurrencia de los brotes y frenar la progresión de la enfermedad; se reconoce que la EM es una enfermedad multivariable y multicausal, lo que la hace más compleja (Abad et al., 2012; Arbizú et al., 2008; Prieto, 2014).

Abad et al. (2012), afirman que se deben diferenciar dos tipos de tratamiento: el de los brotes y aquellos tratamientos que modifican la evolución de la EMRR.

Entre las terapias aprobadas por la US Food and Drug Administration (FDA), para el tratamiento de la EM, están: el interferón intramuscular (IFN)- β 1^a (Avonex), subcutánea INF- β -1^a (Rebif) e IFN1b (Betaseron) (Cohen et al., 2010; Coveñas et al., 2011; Kappos et al., 2010). Hay actualmente cuatro tratamientos orales modificadores del curso de la EMRR, a saber: Fingolimod, Teriflunomid, Dimetilfumarato y Laquinimod. Estudios clínicos aseguran que el Fingolimod tiene un riesgo beneficio subóptimo como terapéutica modificadora del curso de la enfermedad incipiente y en las formas graves de rápida evolución. Las otras tres moléculas a utilizarse como primera opción de tratamiento Fernández et al. (2013); Meca-Lallana et al. (2014), concluyen que los medicamentos más efectivos: interferón β -1^a, interferón β -1b, acetato de glatiramer, el natalizumab y el fingolimod Fisher et al. (2016), concluyen que el tratamiento con Interferon β , evita relativamente el riesgo de atrofia de la materia gris después de un año de tratamiento. Mattioli et al. (2015), concluyen que el natalizumab tiene un efecto protector sobre la sustancia gris, por lo que mejora el rendimiento cognitivo, específicamente la memoria y se observa una mayor densidad de materia gris parahipocámpica y prefrontal. Sin embargo, Fernández-Fernández et al. (2012), hablan sobre los riesgos asociados al uso prolongado del natalizumab (leucoencefalopatía multifocal progresiva) y del fingolimod, que también tiene riesgo de bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular, edema macular y leucopenia, con su uso a largo plazo.

Cob-Calvo et al. (2015) afirman que la terapia de interferón beta (IFN-b), es una de las terapias inmunomoduladoras, más comúnmente prescritas en recaídas y remisiones de la EMRR.

Si se parte del supuesto de que la EM afecta a cada persona de manera diferente, se necesitan más opciones de tratamiento con el fin de satisfacer las diversas necesidades de los pacientes con EM, que impidan la neurodegeneración progresiva. Para esto es necesario seguir investigando sobre los componentes autoinmunes y los mecanismos de desmielinización.

La incorporación de las imágenes de la RM, como una técnica de exploración no invasiva y la más sensible hasta el momento, en la detección de las lesiones desmielinizantes, permite un diagnóstico más preciso, al evaluar las lesiones y su evolución (Rovira, Tintoré, Álvarez-Cermeño, Izquierdo y Prieto, 2010) (ver figura 1).

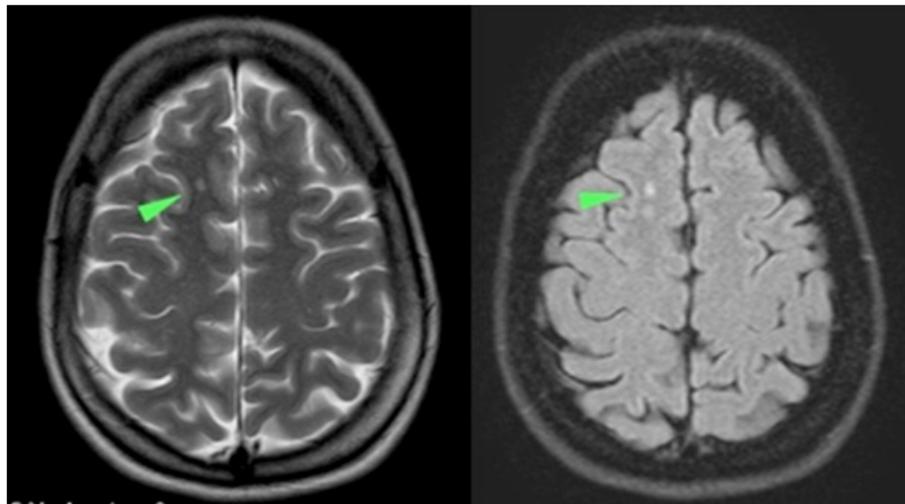


Figura 1. Patología cerebral en RM. Proyección axial de cerebro en RM en T2. La flecha indica lesión en sustancia blanca **b.** Proyección axial de cerebro en RM en FLAIR. La flecha indica la misma lesión en sustancia blanca. Lesión común en la EM, bien definida (RM de paciente de la muestra del presente estudio, 2012).

Existen lesiones bien definidas en sustancia blanca comunes en la EM (ver figura 2)

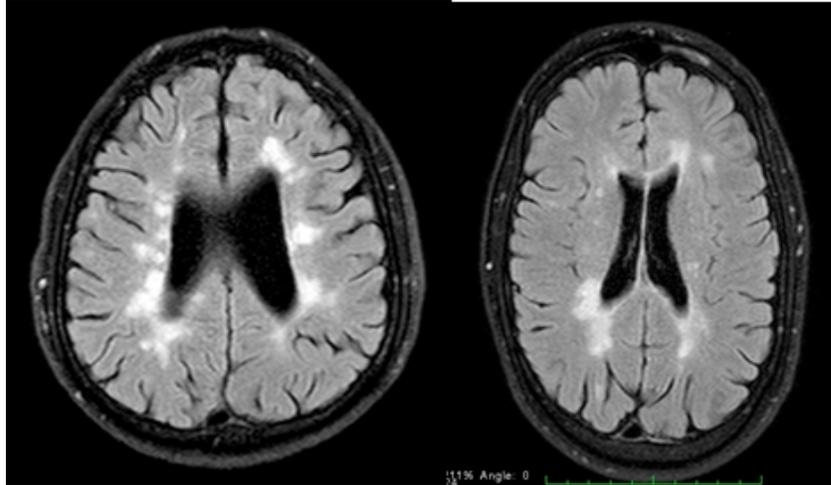


Figura 2. Patología cerebral en RM. Múltiples lesiones periventriculares típicas de pacientes con EM en secuencia Flair axial. b. Lesiones periventriculares en secuencia Flair axial. Lesiones típicas de EM bilaterales, con cierta simetría a nivel periventricular (RM de un paciente de la muestra del presente estudio, 2012).

Las lesiones de la EM se muestran como zonas focales con aumento de la intensidad de resonancia en las secuencias ponderadas en T2. Estas lesiones son homogéneas, bien definidas, distribuidas bilateralmente y con cierto grado de simetría en ambos centros semiovais, siendo más numerosas a nivel periventricular (Pedrosa, 1987). En el cerebro, las lesiones que están orientadas en sentido perpendicular a la superficie ventricular, corresponden a un perfil patológico de desmielinización perivenosa. En este perfil, se evidencia un signo radiológico clásico, que se observa sobre la región del cuerpo calloso, como una zona en forma de dedos (dedos de Dawson) (ver figura 3).

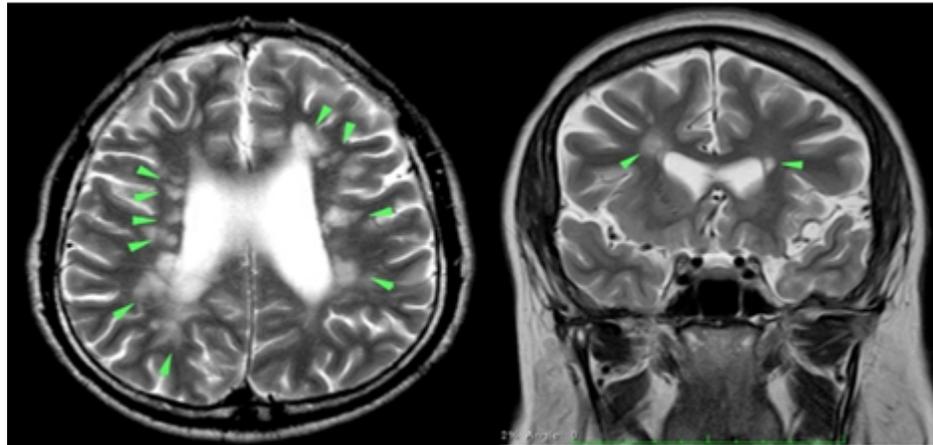


Figura 3. Patología cerebral en la RM. Lesiones cerebrales en Dedos de Dawson y otras típicas de Esclerosis Múltiple. a. Corte axial en T2 de paciente con múltiples lesiones periventriculares (flechas) que son típicas de EM en forma de Dedos de Dawson. Suelen ser bilaterales y simétricas. b. Corte coronal de cerebro con lesiones en Dedos de Dawson periventriculares (RM de un paciente de la muestra del presente estudio, 2012). Existen lesiones hiperintensas en T2 localizadas en sustancia blanca (ver figura 4)

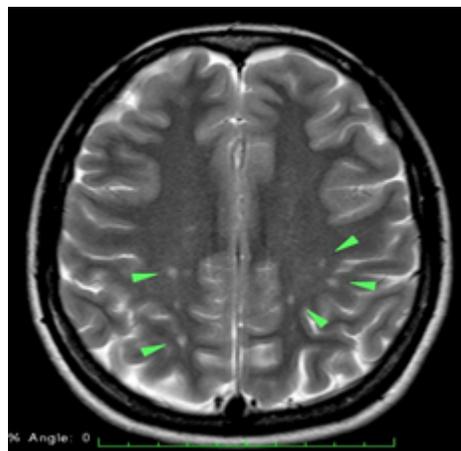


Figura 4. Patología cerebral en RM. Corte axial en T2 que demuestra lesiones definidas, distribuidas bilateralmente, en Sustancia Blanca. Comunes en la EM (RM de un paciente de la muestra del presente estudio, 2012).

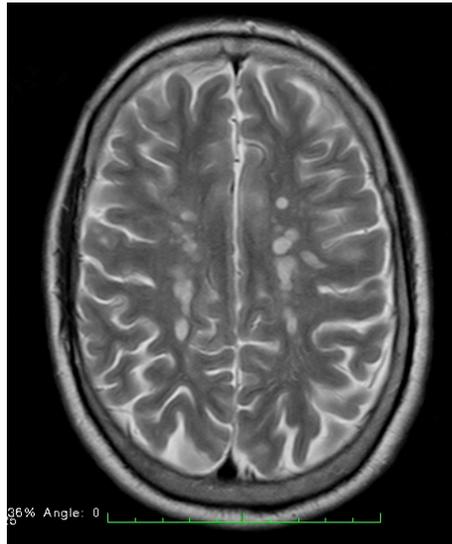


Figura 5. Patología cerebral en RM. Corte axial en T2 que demuestra lesiones definidas, distribuidas bilateralmente, en Sustancia Blanca. Comunes en la EM (RM de un paciente de la muestra del presente estudio, 2012).

Las lesiones de la EM se muestran como zonas focales con aumento de la intensidad de resonancia en las secuencias ponderadas en T2.

Rojas, Patrucco, Besada, Funes y Cristiano (2013), encuentran que las mujeres presentan mayor atrofia frontal subcortical que los varones. Este es el primer estudio que muestra diferencias regionales de atrofia y de volumen lesional según género, en una población latinoamericana con EM.

Cordovez, Galvez, Rojas, Bravo y Cerda (2013), brindan evidencia de la utilidad - para el diagnóstico clínico- de las secuencias potenciadas en T2, para evaluar la cantidad, posición y forma de las lesiones en la médula espinal y cerebro. A partir de este trabajo, queda claro que en las secuencias T1 se visualizan los llamados hoyos negros, los cuales sugieren un gran daño tisular. Olek (2015), encuentra evidencia de que las lesiones típicas son hiperintensas en T2 e hipointensas en T1, pueden ser múltiples y de forma ovoide, nodular o irregular, con el eje longitudinal perpendicular a los ventrículos laterales, o al

cuerpo calloso. Las lesiones de larga evolución muestran una confluencia de varias placas, observándose una lesión mucho mayor, que forma lesiones periventriculares difusas. Su localización característica es periventricular, subcortical, centro semioval y cuerpo calloso (ver figura 6).

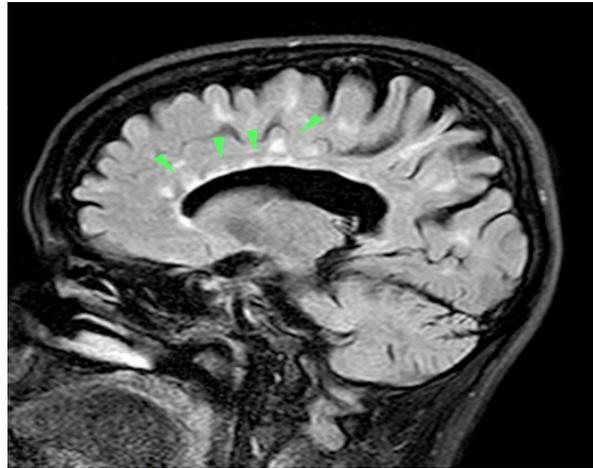


Figura 6. Patología cerebral en RM. a. Corte sagital que evidencia lesiones periventriculares (rodeando los ventrículos laterales cerebrales) en Sustancia Blanca, típicas de lesiones por EM (RM de un paciente del presente estudio, 2012).

CAPÍTULO 2. FUNCIÓN MNÉSICA

- 2.1. Aproximación conceptual**
- 2.2. Modalidades mnésicas**
- 2.3. Aspectos neuroanatómicos y neurofuncionales de la memoria**
- 2.4. Evaluación neuropsicológica de la memoria**
- 2.5. Alteraciones mnésicas**

2. Función Mnésica

2.1 Aproximación Conceptual

La memoria es la capacidad de “almacenar” los distintos tipos de estímulos, en los circuitos neuronales, que son de utilidad en el desempeño de todas nuestras funciones neuropsicológicas.

La memoria juega un papel trascendental en la ejecución de prácticamente todas las actividades que le demanda la vida cotidiana: levantarse, caminar, bañarse, vestirse, cocinar, conducir, ir al trabajo y desempeñarlo adecuadamente, comunicarse con los demás, etc. Sin embargo, pocas veces somos conscientes de la trascendencia que esta tiene para nuestra vida (Ruíz-Vargas, 1991). En tal sentido, se considera la memoria como un ente regulador del comportamiento humano, manifestándose como una herramienta para depurar nuestras formas de convivencia. Consecuentemente, ha sido preocupación desde la antigüedad (Acosta, 2015).

Cicerón (Siglo I a.C.), señala que la memoria es el tesorero y guardián de todas las cosas. En el siglo XVII, Montaigne utiliza la misma analogía, para señalar que la memoria es el estuche de la ciencia y a finales del siglo XIX, (Herman Ebbinghaus, 1885), autor del primer estudio experimental sobre la memoria, cuyas contribuciones tienen gran influencia sobre los estudios posteriores. Mantiene la idea de que la memoria es un almacén donde se guardan las cosas que deseamos retener Newman y Loftus (2012). A partir del este concepto, concluyen que existe una serie de fases en la adquisición de la información, que permanece un tiempo en el almacén que corresponde a cada fase Diez y Carretero (1990).

Para Tulving (1995), la memoria es la capacidad del sistema nervioso de beneficiarse de la experiencia, manteniendo una modalidad omnipresente en todas las formas de vida más elevadas y se manifiesta en diferentes grados de complejidad, generalidad e importancia.

Squire (1987), define el aprendizaje como el proceso por el cual se adquiere nueva información y la memoria, como los mecanismos que permiten acceder posteriormente a lo aprendido. Considera que ambos conceptos están entrelazados. El aprendizaje puede definirse como el proceso mediante el cual se adquiere la memoria y para confirmarlo es necesario, que se induzca su evocación o recuerdo.

Ruíz-Vargas (1998), define la memoria como un complicado sistema de procesamiento de la información, que funciona por medio de procesos de almacenamiento, codificación, construcción, reconstrucción y recuperación de la información. La función primaria de la memoria humana, es dotar a los individuos del conocimiento necesario para guiar una conducta, con independencia de la complejidad de la situación; en tal sentido, exige una base de conocimiento recuperable, que esté aumentándose y reorganizándose continuamente.

Si se tiene en cuenta que la conducta humana se concreta en una amplia variedad de procesos y operaciones mentales -que incluyen la definición de una meta, el plan para alcanzarla, la evaluación de los recursos disponibles, los costes-beneficios; los procesos de juicio, razonamiento y solución de problemas- que utilizan grandes cantidades de conocimiento almacenado en la memoria; se hace evidente no sólo la necesidad de la evocación, sino también el papel importante que ésta juega dentro de la globalidad y complejidad de la mente humana (Ruíz-Vargas, 1998).

2.2. Modalidades Mnésicas

Para que funcione la actividad mnésica es necesario que se den una serie de procesos de búsqueda o recuperación. En primer lugar hay una entrada (input) de información que viene del medio externo o desde el propio sujeto, a través de los órganos de los sentidos (memoria sensorial). En segundo lugar hay una salida (output), que emplea el material almacenado para dar respuesta a situaciones del medio, sean inmediatas o a

largo plazo. La memoria a largo plazo es de gran capacidad pero presenta limitaciones respecto al acceso y recuperación de la información (Baddeley, 1990).

Según el tiempo de almacenamiento, se puede observar tres subsistemas: registro o memoria sensorial, memoria inmediata (memoria de trabajo) y memoria a largo plazo (Ballesteros, 1999).

Registro o memoria sensorial

La memoria sensorial tiene una duración de medio segundo aproximadamente y es la responsable de una primera impresión de la información. La información ingresa primero a los registros sensoriales o es almacenada, según el tipo de estímulo que reciba en un almacén visual o memoria icónica, almacén auditivo o memoria ecoica y la asociada al procesamiento de la información en el sistema háptico o táctil. La memoria icónica se trata de un almacén de memoria visual con gran capacidad, pero de muy corta duración, en donde se registra los estímulos sensoriales en precategorias (Ballesteros, 1999; Etchepareborda y Abad, 2005).

Memoria inmediata

En los últimos 30 años la concepción de la memoria a corto plazo se ha ampliado. Este concepto hace referencia al mantenimiento de la información que no se encuentra en el ambiente y a la manipulación y transformación de ésta, para planificar y guiar la conducta (Baddley y Hitch, 1974; Ballesteros, 1999; Tirapu-Ustarroz y Muñoz-Céspedes, 2005; Torralva y Manes, 2009).

La memoria inmediata es evocada por el sujeto inmediatamente después del estímulo. La memoria inmediata almacena 7 ± 2 ítems de información durante 1 minuto, eliminándose posteriormente o almacenándose en la memoria a largo plazo (Miller, 1956). Permite seleccionar, analizar y organizar los contenidos de la memoria e interpretar las experiencias personales, para dar respuesta a las necesidades. A nivel psicofisiológico, el

proceso mnésico involucra procesos bioquímicos y metabólicos, en estructuras cerebrales subcorticales y corticales (Chapi, 2016).

Memoria de trabajo

Donald Hebb (1949), propone una distinción fisiológica entre la memoria a corto y a largo plazo, a partir de la cual se elaboran diversidad de modelos, que explican el funcionamiento diferencial de ambos tipos de memoria. Uno de los modelos más influyente, el cual mantiene vigencia, es el planteado por Baddeley y Hitch (1974), al que denominan *memoria de trabajo*. Consta de tres subcomponentes principales: *el ejecutivo central* que funciona como un sistema de atención y comparación, asistido por dos subcomponentes de almacenamiento: el esquema visuo-espacial para procesar la información visual y el circuito fonológico, basado en el habla y el lenguaje (Baddeley, 2003; Baddeley y Hitch, 1974).

El *Sistema Ejecutivo Central* permite llevar a cabo tareas cognitivas en las que interviene la memoria de trabajo, realiza operaciones de atención y comparación y guardan relación con el papel de los lóbulos frontales (Baddeley, 1988; Fuster, 1995).

Distribuye la atención que se asigna a cada una de las tareas desde sus diversos orígenes. Vigila la atención de la tarea y su ajuste a las demandas del contexto; en la medida que una tarea se domina, se necesita menos atención y permite que se ejecuten otras tareas compatibles Etchepareborda y Abad (2005). El acceso al sistema de memoria a largo plazo, permite recuperar los recuerdos de esta memoria, de acuerdo a las necesidades (Etchepareborda y Abad, 2005; Tirapu-Ustarroz y Muñoz- Céspedes, 2005).

La agenda visuoespacial, centra su función en mantener y manipular imágenes visuales y su orientación en el espacio. Esta agenda permite codificar la información visual, dominar una situación espacial o recuperar archivos de la memoria a largo plazo, que le permitan respuestas efectivas en esta área (Portellano, 2005; Tirapu-Ustarroz y Muñoz-Céspedes, 2005).

El *lazo fonológico* contiene dos componentes: un almacén fonológico que puede retener información por algunos segundos antes de que se olvide; un sistema articulatorio de reforzamiento de repetición, semejante al de la repetición verbal (Ballesteros, 1999; Carrillo-Mora, 2010; Vallar & Baddeley, 1984). Permite mantener activa y manipular la información presentada por medio del lenguaje; por lo que está implicado en tareas lingüísticas como la comprensión, la lecto-escritura o la conversación; así como en el manejo de palabras, números, descripciones, entre otras (Ballesteros, 1999; Etchepareborda y Abad, 2005).

Memoria a largo plazo

La *memoria a largo plazo* es la capacidad de retener la información durante períodos más prolongados de tiempo o de manera permanente. Permite codificar, almacenar y recuperar información con una capacidad ilimitada.

Estudios de laboratorio, han permitido identificar una serie de disociaciones entre tareas de memoria *implícita* y *explícita* (Ballesteros, 1999; Squire, 1986; Schacter y Tulving, 1994), advierten que esta distinción surge a partir de estudios con pacientes amnésicos, en los que se comprueba que tenían alterada su capacidad de aprendizaje consciente o explícito; es decir, que tienen dificultades para recordar intencionalmente un hecho o episodio, pero que podía aprender ciertas tareas mediante el aprendizaje inconsciente o implícito.

La *memoria explícita* recupera voluntariamente un evento que ya ha sido almacenado; por tanto, la recuperación de los contenidos es intencional y la persona es consciente del producto que recuperó (Ballesteros, 1999). En tal sentido, se comprende que algunos autores la denominen como memoria declarativa (Graf y Shacter, 1985; Squire, 1986; Shacter, 1987).

La *memoria implícita* se refleja en situaciones en las que se expresa información previamente adquirida, por lo tanto no requiere de conciencia o intención (Ballesteros,

1999; Ramos et al., 2017); por lo que, este tipo de memoria no exige la participación de procesos cognitivos complejos (Ballesteros, 1999). Se denomina también como memoria procedimental (Squire, 1986). Sin embargo, otros autores dicen que la memoria implícita es una categoría más amplia dentro de la cual la memoria procedimental es una forma particular (Ruíz et al., 2006).

Las tareas que miden ambos tipos de memoria se diferencian por las instrucciones que se dan a los sujetos: en las tareas explícitas se pide que recuerde, mientras que en las implícitas que ejecute (Vega y Bueno, 1995).

Squire (1986), clasifica *la memoria declarativa* en dos grandes subsistemas: *la memoria episódica* y *la memoria semántica*. Refiere que la memoria declarativa es la única que tiene una dimensión temporal (corto y largo plazo). Posteriormente afirma que la memoria episódica es la que alimenta a la memoria semántica que es referencial (Squire, 1992).

Tulving (1985), propone un modelo de la memoria que comprende tres sistemas que trabajan en forma conjunta: la memoria procedimental, la memoria semántica y la memoria episódica. Afirma que sólo la memoria procedimental puede funcionar de forma aislada, ya que es la más elemental y primitiva, por lo que puede estar presente en los organismos más simples. Sin embargo, es una forma un poco más compleja de aprendizaje que el de la conducta instintiva.

La memoria semántica se refiere al conocimiento que tiene el sujeto sobre el mundo, en sentido genérico o particular y se utiliza para memorizar datos como cifras, nombres de objetos, fechas, entre otros. No involucra ninguna estructura de eventos o ubicación témporo-espacial (Tulving, 1985).

La memoria episódica es aquella que hace referencia a eventos que ocurrieron en un lugar y tiempo específicos. La recuperación de este tipo de información requiere -por lo general- la creación de imágenes mentales, que son evocadas en el momento. Su recuerdo

puede incluir una gran variedad de tipos de información: visual, auditiva, olfativa, somestésica, emotiva, etc. Este proceso puede llegar a recrear el evento pasado de una forma muy vívida (Carrillo-Mora, 2010; Tulving, 1985).

2.3. Aspectos Neuroanatómicos y Neurofuncionales de la Memoria

Lashley es el pionero en el estudio de los efectos de las lesiones cerebrales sobre el aprendizaje. Identifica las localizaciones neurales del mismo y la memoria en áreas específicas de la corteza. Concluye que la severidad de los déficits mnésicos causados por lesiones cerebrales, se correlacionan con el tamaño de las lesiones, pero no con su localización en el cerebro. Las áreas corticales contribuyen por igual en el aprendizaje y la memoria (Lashley, 1924; Lashley, 1929).

Geisseler et al. (2016), realizan un estudio de correlación en dos muestras de pacientes con EMRR y un grupo comparación.

El grupo de pacientes se dicotomiza en un grupo n=32 con lesiones corticales (LC) en la circunvolución parahipocámpica bilateral y un grupo sin lesiones corticales (SLC), n=10.

A todos se les aplica una batería neuropsicológica completa que cubre funciones mnésicas, ejecutivas y atencionales. El grupo con LC tienen adelgazamiento cortical global significativo y déficit mnésico al compararlo con el grupo comparación. Proponen que este hallazgo puede denominarse como un subtipo de EM corticalmente dominante.

Donald Hebb (1949), es el primero en postular que la memoria utiliza subsistemas de almacenamiento temporal de la información, que dependen de circuitos reverberantes. Este concepto se considera el principal aporte de este científico, que rompe la brecha entre la Psicología y la Neurofisiología y que mantiene vigencia en la actualidad. Los circuitos reverberantes parten de tres principios, a saber:

1. La eficacia de las conexiones entre neuronas, aumenta en relación al incremento de la actividad sináptica y presináptica.

2. Los grupos de neuronas que se activan al unísono, forman conjuntos que continúan en actividad después del evento.

3. El pensamiento es la actividad por excelencia donde se producen este tipo de procesos (activación secuencial de conjuntos de células).

Scoville (1957), extirpa el lóbulo temporal medial en ambos hemisferios cerebrales, incluyendo el hipocampo, en un caso de epilepsia refractaria (H. M.), produciendo en el paciente una pérdida selectiva de la memoria, que le afecta sólo su capacidad para almacenar nueva información: es decir, se le produce una amnesia anterógrada, olvidando los episodios de su vida diaria, tan rápido como ocurren.

Milner, Corkin y Teuber (1968), a partir del caso especifican los déficits de memoria asociados a daño hipocampal bilateral.

Concluyen que la amnesia anterógrada de H.M., sólo afecta la adquisición de nuevos hechos y eventos (memoria declarativa) y se conserva intacta la capacidad para aprender y retener hábitos y destrezas motoras, como la memoria procedimental. Identifican que H.M. presenta otro déficit de memoria; cual es la incapacidad para recordar la información ya aprendida, eventos ocurridos antes del trauma craneo encefálico (la *amnesia retrógrada*), la cual se presenta en intervalo de tiempo corto.

Squire (1992); Zola-Morgan y Squire (1990), hipotetizan que el rol del hipocampo en la memoria a largo plazo, es limitado en el tiempo. En la medida que los recuerdos se van reorganizando y consolidando, la función del hipocampo disminuye y la neocorteza asume esa función.

La memoria declarativa depende del hipocampo, mientras que la memoria no declarativa reúne una colección heterogénea de habilidades, que tienen que ver con el neocórtex (hábitos y destrezas motoras), el cerebelo (condicionamiento de la musculatura esquelética), la amígdala (condicionamiento emocional) y la neocorteza posterior (memoria perceptual) (Squire, 1992).

Tradicionalmente se identifican las áreas cerebrales temporal y diencefálica como las encargadas de las funciones mnésicas. De Noreña y De la Vega (2007), muestran que los déficits mnésicos relacionados con el daño frontal son muy comunes y persistentes; sin embargo, advierten que la evidencia clínica permite concluir, que la función mnésica es secundaria a otros procesos que se asocian al funcionamiento del cortex prefrontal, como son: la organización, planificación y desinhibición. La estrecha relación entre funcionamiento frontal y los procesos mnésicos, no parecen comprometer tanto la capacidad de adquirir nuevos aprendizajes, sino los procesos de organización y comparación que participan en la codificación, el almacenamiento, la recuperación y la verificación de la información (Estévez, García y Barraquer, 2000; Lázaro y Solís, 2008; Martínez y Rodríguez, 2007; Tirapu-Ustárrroz y Muñoz-Céspedes, 2005).

El cortex frontal participa en importantes procesos de memoria, pero tiene un papel diferente al de las estructuras temporales y diencefálicas mediales. El daño en estas estructuras produce una grave amnesia anterógrada; el daño frontal se asocia a una serie de problemas y distorsiones como las fabulaciones, la amnesia de la fuente, el déficit de memoria prospectiva o las alteraciones en el recuerdo libre (De Noreña y De la Vega, 2007; Herreras, 2010; Martínez y Rodríguez, 2007).

Los pacientes con lesiones frontales se caracterizan por tener una buena capacidad para aprender información, pero presentan dificultades para situar el contexto espacio-temporal, donde han aprendido la información. Las lesiones dorsolaterales frontales, pueden causar dificultades de memoria que requieren de un orden temporal Fuster (1995); el lóbulo frontal -en relación a la función mnésica- está implicado directamente en tareas que requieren una organización temporal del recuerdo y una alteración en la memoria de trabajo (Baddley, 1988; Hitch, 1984).

La memoria procedimental, que precede el aprendizaje motor en el ser humano, tiene que ver con estructuras diversas; en las etapas iniciales del aprendizaje motor explícito, se activa la corteza prefrontal. De acuerdo a los estudios clínicos y de imagen

funcional se sabe que: La corteza prefrontal izquierda, es la responsable de la codificación y la derecha de la recuperación de la información motora (Eliassen, Souza y Janes, 2001). La corteza del cíngulo tiene implicaciones en la retroalimentación sensorial de la corteza prefrontal y la selección de experiencias previas (Mars et al., 2005).

El área motora presuplementaria (AMP) y suplementaria (AS) se activan en las etapas iniciales del aprendizaje. La AMP incrementa su actividad con la práctica y se asocia al desempeño de secuencias de movimiento, sobre todo de actividades complejas que involucran el ritmo o el movimiento simultáneo de diversas actividades (Halsband, Matsuzaka y Tanji, 1994).

El área de la corteza premotora derecha se relaciona con la asociación entre los estímulos visoespaciales y las respuestas motoras adecuadas. En esta área se ubican las llamadas células espejo que descargan acciones, ya sea por observación o por “imitación” involuntaria de la conducta (Ferrari, Rozzi y Fogassi, 2005).

El área de la corteza motora primaria, de activación contralateral a las extremidades usadas en el ejercicio o baile, se asocia con la velocidad y el movimiento voluntario (Van Mier, Tempel, Perimutter, Raichie y Petersen, 1999). El área de las estructuras subcorticales que corresponde al cerebelo, se relaciona con la retroalimentación sensorial: propioceptiva, visual y vestibular del movimiento que se realiza y la corrección de errores que se da al ejecutar tareas (Jueptner y Weiller, 1998). A los ganglios basales se les ha atribuido la función global del almacenamiento de secuencias de movimiento durante el aprendizaje implícito (Halsband y Lange, 2006). Esto corresponde a la memoria precedimental.

Gil et al. (2013), realizan un estudio de casos sobre los que concluyen que los síndromes neuropsicológicos en etapas tempranas del diagnóstico de la EM y encuentran que existe una asociación entre los déficit cognitivos y la ubicación de las lesiones.

Longoni et al. (2013), ya hablan del importante papel del hipocampo en la memoria episódica y en el aprendizaje y consolidación de la memoria visoespacial, mediante la evaluación de los patrones de atrofia hipocampal completa y por regiones. En su estudio con pacientes con EM, encuentran una asociación significativa entre el deterioro cognitivo y los patrones de atrofia regional hipocampal, respecto a la memoria y habilidades visoespaciales en los casos.

Hulst et al. (2015), investigan la activación funcional del hipocampo con el rendimiento de la memoria en la EM. Concluyen que la disminución del hipocampo, el aumento en la conectividad y el género masculino, se asocian a un mayor déficit de la memoria.

Cruz-Gómez, Belenguer-Benavides, Martínez-Bronchal, Fittipaldi-Márquez y Forn (2016), realizan una investigación sobre “Cambios estructurales y funcionales del hipocampo, en pacientes con EM y su relación con los procesos de memoria”. Concluyen que una de las alteraciones cognitivas más comunes en estos pacientes, son los problemas de codificación de la información, tanto verbal como visual, en cuyo proceso interviene el hipocampo. Estudian la relación entre los procesos de aprendizaje y la retención de la información a largo plazo, con el volumen hipocampal y la conectividad funcional (CF) en pacientes con EM, comparados con un grupo comparación. Encuentran una relación entre el rendimiento de la memoria verbal y visual y los cambios estructurales y funcionales en el hipocampo.

Sumowski et al. (2013), demuestran que las prácticas de la recuperación de recuerdos es una técnica poderosa, para activar la memoria en pacientes con EM, al compararla con la repetición o re-estudio.

Leavitt et al. (2014), estudian el beneficio de los ejercicios aeróbicos en pacientes con EM. Como hallazgos preliminares en animales encuentran que este entrenamiento aumenta el volumen del hipocampo al mejorar su neurogénesis y por ende mejora la memoria. Se hace un estudio de casos en dos pacientes con EM. con afectaciones mnésicas;

uno hace ejercicios de estiramiento y al otro se ejercita con una bicicleta estacionaria. A ambos se les hace estudios con RM de alta resolución fMRI -para establecer los volúmenes neuroanatómicos- y encuentran que aumentan los volúmenes del hipocampo y mejora su memoria.

Ernst et al. (2015), al estudiar la memoria autobiográfica en pacientes con EM, encuentran que existe una correlación entre los cambios funcionales de activación de recuerdos personales en pacientes que sufren de una patología neurológica difusa. Presentan un rendimiento deteriorado de memoria autobiográfica y evidencias de las estructuras neuroanatómicas relacionadas.

Sumowski et al. (2016); concluyen que la utilización del ocio en actividades cognitivas, como: lectura, escritura, crucigramas y otras actividades de estimulación cognitiva, impacta el volumen del hipocampo y consecuentemente la memoria mejora. En el estudio se corrobora el aumento del hipocampo mediante T2LV, el cual se considera un elemento clave de la base neuroanatómica de la reserva contra el deterioro de la memoria en los pacientes con EM. Otro estudio del mismo año evalúa las actividades de ocio que impactan más el volumen hipocampal; a saber, la lectura y la escritura; demuestran que éste es un componente clave de la base neuroanatómica de la reserva contra el deterioro de la memoria en la EM (Sumowski et al., 2016).

Cruz-Gómez et al. (2016), realizan un estudio de casos y comparaciones en pacientes con EM, para observar los cambios estructurales y funcionales del hipocampo, mediante un estudio de morfometría basada en el Voxel y un estudio de conectividad funcional (CF). Los resultados muestran atrofia en la sustancia gris en el hipocampo izquierdo y una menor CF entre el hipocampo izquierdo y el tronco del encéfalo, el cerebelo, el giro fusiforme y el giro temporal superior correspondientes, en relación al grupo comparación. Los pacientes presentan una correlación positiva entre: la sustancia gris de los dos hipocampos y el rendimiento en memoria verbal y entre el rendimiento en memoria visual, y la CF entre el hipocampo izquierdo y diversas regiones temporales.

Moroso et al. (2017), realizan un estudio de casos y comparación en tres grupos: Uno de pacientes con EMRR que presentan deterioro cognitivo después de numerosas recidivas; otro de sujetos con EM del tipo Síndrome Clínicamente Aislado (SCA) y un grupo comparación. Se le realiza un estudio de RMN 3T, con imágenes de tensor de difusión en T1 en 3D a un grupo de pacientes. Se calcula la anisotropía fraccional (FA), la difusividad media (MD), en cada lóbulo y en los pedúnculos cerebelosos.

Los principales hallazgos son: La FA es generalmente menor en el cerebelo en el grupo de pacientes con EMRR. Las dificultades en la memoria de trabajo se asocian a los hallazgos anatómicos. La principal disfunción cognitiva observada en la EM es la lentitud de la velocidad de procesamiento de la información. En los casos de mal pronóstico se evidencian importantes consecuencias en el trabajo y la disminución de la calidad de vida.

Squire (1992); Zola–Morgan y Squire (1990), concluyen que en la medida que los recuerdos se van reorganizando y consolidando, el hipocampo disminuye su función, mientras que la neocorteza se hace cargo de la memoria permanente (Squire, 1992; Sumowski et al., 2015), concluyen que un mayor volumen del hipocampo es un componente fundamental de las bases neuroanatómicas de reserva contra la pérdida de memoria en la EM.

Hancock, Bruce, Bruce y Linch (2015), realizan un estudio piloto comparación aleatorio doble ciego para identificar los deficit cognitivos de pacientes con EM, que son sometidos a un entrenamiento cognitivo computarizado de seis semanas. Mejoran de forma moderada la velocidad de procesamiento, la atención y la memoria de trabajo.

Ernst et al. (2015), al estudiar la memoria autobiográfica en pacientes con EM, encuentran que existe una correlación entre los cambios funcionales de activación de recuerdos personales en pacientes que sufren de una patología neurológica difusa. Presentan un rendimiento deteriorado de memoria autobiográfica y evidencias en las estructuras neuroanatómicas relacionadas.

Sacco et al. (2015), realizan un estudio en pacientes con EMRR, sobre las lesiones en sustancia blanca, gris e hipocampo, en las recaídas y remisiones de la enfermedad. Es un estudio de casos y comparación en que comparan a los pacientes con y sin déficit cognitivos con el grupo comparación, encuentran que únicamente la memoria verbal se correlaciona con la atrofia del hipocampo izquierdo.

Al relacionar las lesiones de la sustancia blanca, la sustancia gris y el hipocampo característicos de pacientes con EMRR, se encuentra que no guardan una relación estadísticamente significativa con la presencia o ausencia de déficit cognitivo.

Geisseler et al. (2016), establecen la correlación entre las manifestaciones clínicas y cognitivas en relación a la neuroanatomía de las lesiones corticales, mediante un estudio de casos comparación. Se hace una RM de alta resolución y el grupo de estudio se dicotomiza de acuerdo a la presencia o ausencia de lesiones hiperintensas en corteza, o en otra localización neuroanatómica. Se aplica al grupo de estudio una batería neuropsicológica completa que cubre funciones mnésicas, ejecutivas y atencionales. Entre los principales resultados están: el grupo de estudio muestra una alta densidad en la circunvolución parahipocámpica bilateral, un adelgazamiento cortical neurodegenerativo global e importantes déficit mnésicos, que permiten hablar de un subtipo de EMRR corticalmente dominante.

Wybrecht et al. (2017), en estudio longitudinal de 10 años concluyen que la acumulación de lesiones en el cerebelo izquierdo y centros semiovais, se asocia con la progresión de la discapacidad evaluada mediante la escala EDSS, mientras que las lesiones acumuladas en los lóbulos frontal, parietal y temporal, se asocian al deterioro cognitivo. Concluyen que las lesiones T2 clínicamente silentes afectan la cognición en las primeras etapas de la EM, por lo que prevenir su acumulación, permite limitar el aumento del deterioro cognitivo.

En el desarrollo de este apartado se hace un recorrido de las investigaciones realizadas que rescatan la asociación entre los hallazgos anatómico funcionales de las

distintas estructuras cerebrales y las alteraciones mnésicas. Sin embargo, metodológicamente hablando la mayoría no son comparables y por ende sus resultados no son generalizables.

2.4. Evaluación Neuropsicológica de la Memoria

Se parte del principio teórico y metodológico de que evaluación neuropsicológica es un procedimiento que permite dar un diagnóstico; es decir, elaborar un rastreo cognitivo general o de aspectos de interés para la comprensión de las afectaciones cognitivas producidas por una enfermedad o evento. De acuerdo a (Blázquez-Alisente, González-Rodríguez y Paúl-Lapedriza, 2011), si lo que se pretende es valorar un proceso específico, se deben seleccionar los instrumentos que permitan caracterizar a la persona evaluada.

En tal caso, el o los instrumentos seleccionados deben ser lo suficientemente sensibles para permitir un diagnóstico fiable, que permita la identificación de las características evaluadas, la magnitud de los cambios y las áreas donde se producen. Además debe tener especificidad; es decir, que sean apropiadas para valorar el proceso específico que se pretende caracterizar (Blázquez-Alisente et al., 2011).

Es importante destacar que el avance en los procesos diagnósticos, específicamente el uso de la Resonancia Magnética, permite identificar la localización y tamaño de las lesiones, lo que facilita la correlación de los distintos aspectos disfuncionales cognitivos y los hallazgos obtenidos por imágenes. De más está decir que la memoria es uno de los aspectos más lesionados en el funcionamiento cognitivo de los pacientes con EM, lo que despierta mi interés como investigadora.

No se trata aquí de realizar un análisis del desarrollo histórico de las pruebas, sino de precisar que el interés por el estudio de la memoria es muy antiguo y que existen antecedentes desde los tiempos de Platón y Aristóteles. Estos estudios son de tipo empírico y filosóficos más que científicos. Según Carrillo-Mora (2010), hasta el Siglo XIX comienzan los primeros reportes de estudios científicos sobre la memoria y sus trastornos y

para la década de los 60 aparece el paradigma de la psicología cognitiva, de corte funcionalista (Ruiz, 2002).

El primer reporte de un estudio de la memoria por psicólogos, aparece en la monografía de Herman Ebbinghaus (1885), aunque en la actualidad, esta área del conocimiento es parte de las inquietudes de diferentes especialidades de la medicina como la neurología y la psiquiatría. Durante cinco décadas la memoria es abordada por los conductistas, hasta que a mitad del siglo S XIX, surge el interés por parte del cognitivismo, que aborda esta temática como una de sus prioridades.

A mediados del siglo XIX, el filósofo estadounidense James (2013), popularizó los términos memoria primaria y memoria secundaria, que actualmente se conoce como memorias a corto y a largo plazo, respectivamente. En Alemania a finales de ese mismo siglo, el psicólogo Hermann Ebbinghaus fue el pionero en estudiar la capacidad de memoria o recuerdos. Mediante experimentos formula leyes fundamentales sobre la memoria humana (Ebbinghaus, 2013).

Harris (2005) concluye que el diagnóstico de los deficit mnésicos, mediante las distintas pruebas diseñadas para tal efecto, permiten elaborar un perfil que pone de manifiesto las áreas conservadas y deficitarias y las características de estas disfunciones, con el propósito de realizar un diagnóstico del funcionamiento y programar la rehabilitación.

Arnett y Forn (2007); Arango-Lasprilla, DeLuca y Chiaravalloti, (2007); Barroso, Nieto, Wollman y Hernández (2000); Lopez-Gongora et al. (2017); Vanotti (2008), presentan los últimos avances sobre los test utilizados para evaluar los déficit mnésicos en pacientes con EM. La evaluación de las alteraciones cognitivas, cobra especial relevancia debido a que afecta a la población joven y los déficit cognitivos impactan el estado emocional, laboral, la vida familiar, la sexualidad y las actividades cotidianas: es decir, afecta su calidad de vida (Leavitt, 2014; Rao et al., 1991).

La evaluación de los déficit cognitivos en los pacientes con EM y en forma particular las personas enfermas con EMRR, es imprescindible para establecer el perfil neuropsicológico de los mismos y de esta manera orientar una intervención integral (Arnett y Forn, 2007).

Si bien es cierto, las dificultades cognitivas pueden ser múltiples, interesa destacar aquí lo relativo a la evaluación de las dificultades mnésicas, que constituye el tema del presente trabajo. De esta manera, dentro de los instrumentos de evaluación utilizados, destaca la escala de memoria Wechsler III (WMS-III) (Wechsler, 2004).

Este instrumento tiene sub-escalas que permiten evaluar la memoria a corto y a largo plazo, además de ser utilizada tradicionalmente en las Unidades de Psicología Clínica de la Seguridad Social Costarricense, donde se realiza el presente estudio.

2.5. Alteraciones Mnésicas

Se parte del concepto de que la memoria es un proceso psico-fisiológico que se encarga de la codificación, el almacenamiento y la recuperación de lo aprendido. Si se alteran selectivamente cada una de estas operaciones, se pueden generar problemas mnésicos de distinta naturaleza, los que comprometen las operaciones de codificación y estos, a su vez, implican defectos en la capacidad de almacenamiento y en los procesos de recuperación (Ballesteros Jiménez, 1992; De Vega, 1988; Signoret, 1987).

Algunas de las causas de los trastornos de la memoria son los traumatismos craneoencefálicos (TCE), las enfermedades degenerativas del sistema nervioso -como es el caso de la EM- accidentes cerebrovasculares, enfermedades víricas, anoxias cerebrales, entre otras. Estos tipos de trastorno pueden ser globales o afectar algunas de las funciones neuropsicológicas, como por ejemplo, las funciones ejecutivas, la memoria visoespacial, la memoria a corto o largo plazo, la atención y el aprendizaje. En este apartado se hace una revisión sucinta de los distintos tipos de alteraciones mnésicas.

La amnesia por lo general se describe como un deterioro de la memoria a largo plazo a pesar de una memoria intacta a corto plazo (Talmi, Caplan, Richards y Moscovitch, 2015).

Al describir los síntomas de los pacientes amnésicos es importante distinguir entre la memoria anterógrada, la memoria retrógrada y la amnesia lacunar (Brand y Markowitsch, 2006).

La amnesia anterógrada –como su nombre lo indica- es producto de la alteración de la memoria anterógrada; es decir, es la que se refiere a informaciones o sucesos acaecidos a partir del evento traumático o enfermedad, en tal sentido se refiere a la dificultad para realizar nuevos aprendizajes y se traduce en la incapacidad de aprender o almacenar nueva información (Dudai, 2002).

La amnesia anterógrada es la incapacidad para retener nuevos contenidos de información a consecuencia de haber sufrido una lesión cerebral (Portellano, 2005); puede ser causada por traumatismos craneoencefálicos, el Síndrome de Korsakoff, demencia tipo Alzheimer, enfermedades víricas como la encefalitis herpética (Batista Stasiuk, Llorens Bermúdez y Ponce de León Balparda, 2000; Cermak y O’Connors, 1983; De Guise, 2010; Junqué y Barroso, 1997; Kolb y Whishaw, 2006; Martínez y Rábano, 2002). Este tipo de amnesia es frecuente en las amnesias hipocámpicas, las lesiones talámicas y los tumores (Junqué y Barroso, 1997; Kolb y Whishaw, 2006; Ostrosky, 1998; Portellano, 2005; Scoville y Milner, 1957; Squire y Moore, 1979).

Este tipo de amnesia, afecta a la memoria declarativa, sobre todo el aprendizaje espacial. Las dificultades en la memoria episódica y las palabras nuevas, son causadas por lesiones del hipocampo y de estructuras relacionadas. Por otra parte, la amnesia lacunar abarca un período concreto de tiempo que no se recuerda y es propia de los trastornos de la conciencia y de aquellas situaciones, en las que ha habido un período de amnesia anterógrada ya recuperada (Kolb y Whishaw, 2006).

La amnesia retrógrada es menos severa que la anterógrada. Casi siempre es indicativa de mayor deterioro cognitivo en la persona afectada (Ostrosky, 1998). En este tipo de amnesia la afectación de la memoria tiene lugar desde el comienzo de la alteración hacia atrás en el tiempo. Se asocia a lesiones temporales anteriores y prefrontales (Ardila y Ostrosky, 2012; Dudai, 2004; Kolb y Wishaw, 2006).

Este tipo de alteración sigue una gradiente en el tiempo de los sucesos anteriores al TCE, que están totalmente borrados. Las horas que anteceden al traumatismo desaparecen por completo de la memoria del paciente y los recuerdos anteriores a esta amnesia retrógrada total, están alterados diferencialmente; entre más cercanos al momento del traumatismo, se afectan más y cuanto son más antiguos en el tiempo -por ejemplo los recuerdos de la infancia- están menos afectados. Lo que pasó durante la semana anterior al trauma está más comprometido que lo que ocurrió durante la infancia del paciente. Su duración se correlaciona con la gravedad de la lesión del hipocampo, diencéfalo y lóbulo frontal, lo que hace difícil el acceso a la información (Ardila y Ostrosky, 2012).

Los residuos de la amnesia anterógrada permanecen de manera constante, lo cual se manifiesta en la memoria incidental; por ejemplo, en qué lugar dejó el libro, que hizo durante la mañana, quién tocó la puerta, etc. Este tipo de secuela en la amnesia incidental es una de las más frecuentes a largo plazo, que se encuentra en personas con TCE (Ardila y Ostrosky, 2012).

En 1968, Warrington y Weiskrantz demuestran que el aprendizaje de tipo perceptual, está preservado en los pacientes con amnesia anterógrada, una forma de aprendizaje que posiblemente tenga su origen en áreas visuales de asociación. Estos investigadores cambian el concepto de la incapacidad de los amnésicos para adquirir nueva información. Demuestran –mediante evaluación con la prueba de figuras incompletas de (Gollin, 1960)- que los pacientes amnésicos aprenden material verbal al mismo nivel que los sujetos comparación.

En estudios hechos con tomografía por emisión de positrones (PET), se evidencia un hipometabolismo en los circuitos de Papez y límbico. Hay distintos tipos de amnesias provocadas por lesiones en el lóbulo temporal medial e hipocampo, lesiones en el área diencefálica y alteraciones de memoria por causas de lesiones frontales (Ardila, 2005; Herreras, 2010; Lázaro y Solís, 2008).

En las amnesias del lóbulo temporal medial, el ejemplo más estudiado es el del paciente H.M, quien presenta una amnesia episódica y semántica anterógrada y una amnesia retrógrada. Sin embargo, mantenía conservada la memoria a corto plazo y la memoria procedimental o implícita (Martínez y Rodríguez, 2007; Passig, 1994).

La amnesia diencefálica muy estudiada en pacientes con Síndrome de Korsakoff-presenta alteraciones de la memoria por lesiones en el tálamo, cuerpos mamilares, fórnix y sus conexiones con el lóbulo frontal. Los eventos dentro de la psicosis de Korsakoff son frecuentemente borrados, constituyéndose en episodios amnésicos. Se caracteriza por confusión mental, deterioro de la memoria reciente y confabulación (Chang, Ruíz, Siverio, 2004; González et al., 2017; Guerrero, Maya, Santos y Pareja, 2015; Martínez y Rábano, 2002).

Los enfermos de Korsakoff sufren amnesia anterógrada para recuerdos explícitos (no implícitos o procedimentales). En las primeras fases, las lagunas pueden ser rellenadas y pasar inadvertidas incluso para quienes la padecen. A medida que avanza la enfermedad, también se produce amnesia retrógrada, que en casos graves puede abarcar extensos episodios de la vida del paciente. Los pacientes suelen confabular; es decir, imaginar circunstancias de su vida por las que nunca pasaron y que las viven como ciertas (Guerrero et al., 2015; Martínez y Rábano, 2002).

La amnesia diencefálica también se produce por lesiones talámicas después de un infarto o accidente vascular. El trastorno se caracteriza por pérdida de conciencia y disfunción de la memoria (olvido de los sucesos a medida que se producen e incapacidad para realizar nuevos aprendizajes) (Exner, Weniger y Irle, 2001).

Los estudios por medio de técnicas de neuroimagen y análisis post mortem del tejido cerebral, permiten identificar los núcleos ILp como estructuras clave para el desarrollo de las amnesias después de un infarto talámico unilateral o bilateral (Carrera y Bogousslavsky, 2006; Schmahmann y Caplan, 2006). La pérdida de neuronas en los núcleos ILp también se ha visto en tres enfermedades neurodegenerativas: la demencia de Parkinson (Brooks y Haliday, 2009); Corea de Huntington (Heinsen et al., 1996) y la enfermedad de Alzheimer (Kub, Del Iredici, Del Turco y Braak, 2002). Es importante destacar que el déficit cognitivo en estas enfermedades no se conoce bien.

Quirós-Padilla, Martí-Nicolovios y Guillazo-Blanch (2010), señalan que en estudios realizados con técnicas de neuroimagen funcional (NIF), ya se han descrito variaciones en el flujo sanguíneo talámico de acuerdo al nivel de conciencia (Paus et al., 1997). Según propone Schiff, (2010), la pérdida de neuronas del tálamo central y las posteriores desafrentizaciones de sus zonas de proyección, corteza y sistemas estriatales, integran el circuito funcional básico responsable de las alteraciones observadas.

El núcleo dentado es el más grande de los núcleos cerebelosos, el cual tiene un papel crítico en el movimiento y la cognición (Sbardella et al., 2016), se proponen correlacionar los cambios en la conectividad funcional dentada (CF) en pacientes adultos con EMRR y encuentran que esta conectividad se altera en reposo.

El cortex frontal es la región del cerebro con un desarrollo filogenético y ontogénico más reciente y constituye el avance evolutivo que marca significativamente la diferencia con otros seres vivos. Se relaciona con importantes procesos de memoria, pero tiene un papel diferente al de las estructuras temporales y diencefálicas mediales (Estévez et al., 2000; Herreras, 2010; Ruíz González, Muñoz Céspedes y Tirapu Ustárriz, 2001).

Los lóbulos frontales son la base anatómica principal de las funciones ejecutivas. Son una región heterogénea que incluye circuitos relacionados con aspectos variados de la memoria, por lo que sus lesiones afectan la memoria de trabajo, la memoria prospectiva, la memoria del contexto y la metamemoria. Las investigaciones realizadas en pacientes con

lesiones en esta zona, permiten identificar cinco circuitos frontosubcorticales reconocidos: uno motor que se origina en el área motora suplementaria; otro oculomotor que parte del área 8 y tres más que parten de la corteza prefrontal (dorsolateral, orbitofrontal y del cíngulo anterior) (Tirapu-Ustarroz y Muñoz- Céspedes, 2005; Thornton et al., 2002; Torralva y Manes, 2009). La corteza prefrontal tiene un papel crítico en el control de la atención y en el archivo mnésico para supervisar y modular las acciones sensoriomotoras y la complejidad de la conducta (Allegri y Harris, 2001).

El cortex prefrontal dorsolateral y la corteza cingulada se relacionan con la memoria a corto plazo y el orbitofrontal inhibe la información no relevante. Distintos perfiles cognitivos, conductuales y emocionales están asociados a estos circuitos. Las lesiones prefrontales dorsolaterales producen déficit en la fluencia verbal y no verbal, reducen la capacidad para resolver problemas y para alternar entre categorías cognitivas; es decir, que se altera la capacidad de aprender y recuperar la información (Jódar-Vicente, 2004). Las lesiones ubicadas en las regiones orbitofrontales causan desinhibición e irritabilidad y las que afectan el cíngulo medial frontal/anterior producen apatía y disminuyen la iniciativa (Torralva y Manes, 2009). El daño en estas estructuras produce una grave amnesia anterógrada (Ardila y Ostrosky, 2012; Ostrosky y Lozano, 2003; Passig, 1994).

Herreras (2010); Martínez y Rodríguez (2007), advierten que en el daño frontal se manifiestan una serie de problemas y distorsiones como las fabulaciones, la amnesia de la fuente, el déficit de memoria prospectiva o las alteraciones en el recuerdo libre. El lóbulo frontal no está implicado en el almacenamiento de la información, pero interviene en los procesos estratégicos de codificación, recuperación, monitorización y verificación.

Perett (1974), comprueba que las personas con daño frontal encuentran una gran dificultad para inhibir información irrelevante o extraña. El deterioro en el recuerdo libre sugiere que la región frontal está involucrada en el uso de estrategias de memoria (Ruíz González et al., 2001).

Al estudiar post-mortem las conexiones cortas del lóbulo frontal del cerebro humano, se identifican tres tractos intralobares que conectan la región posterior de Broca, con el área motora suplementaria y el área motora pre-suplementaria; la corteza órbita frontal posterior con región polar anterior -es decir, el tracto fronto-orbitopolar- la corteza pre-central posterior con la corteza prefrontal anterior -es decir, el sistema del fascículo longitudinal frontal superior-. También se identifican sistemas más complejos de fibras cortas en forma de U en las regiones del surco central, pre-central, peninsular y frontomarginal. Estos tractos tienen una función en el aprendizaje motor, la fluidez verbal, el comportamiento prospectivo, la memoria episódica y de trabajo (Catani et al., 2012).

El Síndrome Amnésico Postraumático (APT) asociado al TCE, produce alteraciones en la memoria de fijación, déficit de aprendizaje y evocación de información nueva, disminución del volumen mnésico, de acuerdo al lugar y extensión de la lesión. Cuando el APT presenta dificultad en la adquisición y evocación de nueva información, se produce un fallo en el registro continuo de actividades cotidianas, que se caracteriza por desorientación temporo-espacial, dificultades para reconocer a las personas, déficit atencionales especialmente en la atención focalizada y sostenida, AA, AR, confabulación, agitación y conducta desinhibida (De Guise, 2010; Galipienzo et al., 2012; Lopera, 1993).

La incapacidad para recordar hechos que pasan durante el traumatismo “*amnesia del episodio*”, y de los acontecimientos que suceden minutos o segundos antes, puede mostrar un fallo en la consolidación de los hechos, lo que dificulta el paso de la información de la memoria a corto plazo, a la memoria a largo plazo (Galipienzo et al., 2012).

La amnesia global transitoria es un síndrome neurológico poco frecuente que se asocia a los procesos anestésicos, en el que se produce una pérdida abrupta y pasajera de la capacidad para crear nuevos recuerdos AA, así como una AR de variada intensidad; sin embargo, permanece preservada la conciencia, la identidad personal y la atención. Existen distintas hipótesis etiopatogénicas para este síndrome, a saber: tener una base epiléptica,

migrañosa o isquémica y desencadenantes como dolor, ansiedad, cambios de temperatura, respuesta al ejercicio, las maniobras de Valsalva, las pruebas diagnósticas o determinados medicamentos (De Guise, 2010; Galipienzo et al., 2012).

Las alteraciones de la memoria asociadas a la edad se producen en el curso del envejecimiento normal y se caracteriza por dos componentes principales: dificultad en la adquisición de la nueva información y disminución de la capacidad de evocación de la información, como aumento de la dificultad normal del recuerdo espontáneo. Es una entidad nosológica caracterizada por quejas subjetivas de pérdida de memoria que afectan la vida diaria. Se produce una dificultad para recobrar datos concretos y fragmentos de la experiencia de vida, hay sustituciones de hechos y datos, muchas veces con plena conciencia de las fallas, lo que causa gran preocupación en la persona (García Sevilla, Fernández, Fuentes, López y Moreno, 2014; Papenberg et al., 2016)

CAPÍTULO 3. MEMORIA Y ESCLEROSIS MULTIPLE

3. Memoria y Esclerosis Múltiple.

La EM está producida por un proceso de desmielinización, en el que se conjugan aspectos de herencia –predisposición genética y factores ambientales-. Actualmente se sabe que en la EMRR, las células que producen la mielina llamadas oligodendrocitos, pueden reparar la mielina y es cuando remiten las crisis, pero a medida que avanza la enfermedad ese mecanismo de reparación se hace más lento y aparecen evidencias del deterioro de las principales funciones cognitivas, como son la memoria verbal y espacial, la velocidad de procesamiento, las funciones ejecutivas, la atención y concentración y las habilidades visuoespaciales, aunque puede verse afectada cualquier otra función cognitiva (Chiaravalloti y DeLuca, 2008; Moccia et al., 2016).

Ya en capítulos anteriores se ha discutido ampliamente la etiología y comportamiento de la EM y las disfunciones cognitivas asociadas al desarrollo de la enfermedad y sus tipos. Se ha establecido claramente –a partir de los estudios citados- cuales son las áreas del funcionamiento cognitivo más afectadas, quedando claro que dentro de estas alteraciones, los problemas mnésicos tienen un peso significativo.

Charcot (1877) fue el primer autor que observa que una de las características de la EM es el deterioro de las funciones cognitivas, sobre todo de la función mnésica, aspecto que es avalado por otros autores (Bobholz y Rao, 2003; De Castro, Aranguren, Arteche y Otano, 2002; Hancock et al., 2015; Katsari, Kasselimis, Gasparinatos, Antonellou y Voumvourakis, 2016; Kraemer et al., 2013; Migliore et al., 2017; Peyser, Rao, La Roca y Kaplan, 1990), realizan un estudio sobre los trastornos cognitivos en una población de pacientes con EM. Concluyen que la presencia de estos trastornos oscila entre el 54,0 % y el 65,0 % de los sujetos de estudio y la memoria declarativa es la más afectada. Johnen et al. (2017), realizan un meta-análisis sobre 47 estudios que evalúan a pacientes de los tipos de EMRR y EMPP y comprueban que los pacientes con EMPP tienen mayor deterioro cognitivo, que los pacientes con EMRR.

La preocupación por los problemas de la memoria en la EM, tiene larga data. Ya en 1984, Carrol, Gates y Roldán, encuentran que el grupo de pacientes que utiliza estrategias para el recuerdo de la información, es significativamente menor en el grupo de pacientes con esclerosis múltiple, lo cual se explica por las alteraciones en los procesos de codificación y organización del material; también, los pacientes muestran mayor dificultad de discriminar los distractores semánticos, que los sujetos del grupo comparación. El uso de menos estrategias semánticas, el tipo y la cantidad de errores en las tareas de reconocimiento respecto al grupo comparación, permiten asumir la idea de que el déficit mnésico de los pacientes con EM, puede deberse a problemas de codificación y no sólo a alteraciones en los procesos de recuperación (Introzzi y Urquijo, 2006).

DeLuca et al. (1994), exploran el problema de adquisición versus recuperación y concluyen que si bien los pacientes con EM necesitan un número de ensayos de aprendizaje significativamente mayor que el grupo comparación, después de 30 minutos, no se encuentran diferencias en los resultados de las tareas de recuerdo libre o de reconocimiento; por lo tanto, se deduce que la dificultad de memoria en los pacientes con EM es un trastorno secundario a los problemas de codificación. Si los pacientes con EM realizan una mayor cantidad de ensayos hasta que logren codificar y almacenar la información, los problemas en el recuerdo o reconocimiento desaparecen y presentan un rendimiento similar al del grupo comparación, incluso en la evocación de la información una semana después.

De acuerdo a Rao (1986), las alteraciones en el aprendizaje y la memoria en personas con EM se deben, principalmente, a un problema en la recuperación de la información almacenada en la memoria a largo plazo. Sin embargo, investigaciones posteriores encuentran que las alteraciones en la memoria a largo plazo, se deben más a problemas en la adquisición de la información que a su recuperación (DeLuca et al., 1994; DeLuca et al., 1998).

Varios de los estudios que apoyan la teoría clásica de los defectos en la recuperación en la EM Rao, Leo, Haughton, Aubin-Faubert y Bernardin (1989); van den

Burg, van Zomeren, Minderhoud, Prange y Meijer (1987); han utilizado el procedimiento de la teoría clásica de los defectos en la recuperación, que consiste en comparar el desempeño en tareas de evocación libre y de reconocimiento. Si el nivel de ejecución en las tareas de evocación libre es inferior a la norma y el de reconocimiento es normal, el perfil mnésico se explica por una alteración en los procesos de recuperación. Si el nivel de desempeño esperado es menor, se considera que el problema tiene origen en una alteración de los procesos de adquisición y codificación. Como los pacientes son capaces de reconocer las palabras previamente presentadas, se infiere que la información fue correctamente codificada y almacenada y el problema se genera en fallos en las estrategias de búsqueda, que no permiten un acceso adecuado a la información almacenada. Así, si el reconocimiento es normal, se infieren defectos en los procesos de recuperación.

Los estudios sobre la memoria y su relación con las lesiones cerebrales, cobran mayor importancia en el momento actual, sobre todo con los avances en las imágenes como es el caso de la RMN y la RMF. Según Shultheis y Mourant (2001), existe una clara tendencia a investigar los nexos entre los estudios neuropsicológicos y los hallazgos en IRM, con el fin de identificarlos y poder intervenir mediante técnicas de rehabilitación que impacten el funcionamiento cotidiano y la calidad de vida de los pacientes.

Amato, Ponziani, Siracusa y Sorbi (2001), realizan un seguimiento a 53 pacientes, con 1 a 5 años de diagnóstico de EMRR y una escala de discapacidad expandida de 5,0 al inicio del estudio. Se someten a una RM potenciada con PD/ T2 y T1.

El volumen de las lesiones se miden mediante una técnica semiautomática. La cuantificación de los volúmenes del parénquima cerebral, se procesa mediante un programa interactivo computarizado altamente reproducible. La relación entre el deterioro cognitivo y los hallazgos de la IRM se hace mediante el análisis de regresión múltiple por pasos, excluyendo los efectos de la edad, la educación, la ansiedad, la depresión y el total de días de tratamiento con esteroides. Concluyen que la disminución del parénquima cerebral se

asocia significativamente con el deterioro cognitivo. Los objetivos de estudio son: evaluar los cambios neocorticales y su relevancia para el deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple EMRR. Se les realiza una RM convencional ponderada en T1 al grupo de estudio y al grupo comparación emparejados demográficamente, para obtener medidas de volúmenes cerebrales corticales normalizados para el tamaño de la cabeza. El rendimiento neuropsicológico de los pacientes con EM, se evalúa mediante la batería Rao Brief Repeatable. Se establece la relación entre las medidas volumétricas de la RM y los puntajes neuropsicológicos. La evaluación neuropsicológica identifica 18 pacientes cognitivamente preservados y 23 con deterioro cognitivo. El grupo de estudio muestra valores de volúmenes corticales normalizados (VCN) más bajos que el grupo comparación. Al agrupar los pacientes de acuerdo al rendimiento cognitivo, los valores de VCN son más bajos en los pacientes con EM-dc que en los pacientes con EM-cp y los de comparación. Además, se dan correlaciones positivas entre los valores de VCN y las medidas de la memoria verbal, la fluidez verbal y la atención/concentración en pacientes con EM-dc. Además, los valores de VCN disminuyen en los pacientes que obtienen una puntuación más baja en un mayor número de pruebas en el grupo EM-dc. Ninguna de las medidas neuropsicológicas se correlaciona con los valores de VCN en el grupo de pacientes EM-cp.

Concluyen que solo en pacientes con deterioro cognitivo existe atrofia cortical, hallazgo que se correlaciona significativamente con una mayor dificultad en pruebas de memoria verbal, atención / concentración y fluidez verbal. La patología de la materia gris puede contribuir al desarrollo del deterioro cognitivo en la EM, desde las primeras etapas de la enfermedad (Amato et al., 2001).

La EM presenta características heterogéneas resultantes de una afectación continua entre componentes inflamatorios y neurodegenerativos. Los ataques desmielinizantes inflamatorios agudos son responsables de las recaídas clínicas, mientras que las discapacidades motoras y cognitivas crónicas son causadas principalmente por una neurodegeneración progresiva (Friese, Shatting y Fugger, 2014; Popescu, Agosta y Hulst, 2013).

La evaluación cognitiva junto con los estudios complementarios (RM, LCR, PA), al momento del diagnóstico de la EM, permiten realizar una estimación de la progresión futura de la enfermedad e identificar la presencia concomitante de aspectos neurodegenerativos e inflamatorios (Friese et al., 2014; Popescu et al., 2013). De acuerdo a H. Fernández (2018, comunicación personal), según las publicaciones de cognición en EM, las personas enfermas ya tienen compromiso cognitivo a la hora del diagnóstico, lo cual no constituye un marcador pronóstico.

En los últimos 30 años, mediante técnicas de evaluación neuropsicológica se evidencia que las disfunciones cognitivas en la EM, son mucho más comunes de lo que se creía anteriormente (Gómez y Anaya, 2005; Hulst et al., 2015). Las alteraciones cognitivas pueden resultar de lesiones en las regiones cerebrales, que no afectan el funcionamiento físico y por lo tanto, no son detectadas por la evaluación neurológica de rutina. También puede estar influenciada por el curso y la duración de la enfermedad, la fatiga o la depresión y los medicamentos activos del SNC (Ghaffar y Feinstein, 2007; Rogers y Panegyres, 2007).

En la década de los años 90 es cuando la Neuropsicología experimenta un gran avance y comienzan a surgir numerosas investigaciones, acerca de la valoración de la función cognitiva en la EM (Gómez y Anaya, 2005). Si se parte del supuesto teórico de que esta enfermedad afecta el SN a través de una progresiva desmielinización, este proceso es el que produce alteraciones cognitivas importantes.

Minden y Shiffer, (1990), encuentran -en una muestra de pacientes con EM- que un 30,0% muestran deterioro severo de la memoria; un 30,0% tiene dificultades moderadas de memoria y un 40,0% presentaba poco o ningún trastorno mnésico. Como manifiestan Drake et al. (2001), esta alta prevalencia de trastornos de memoria origina un gran número de estudios que evidencian que la enfermedad de EM no afecta por igual a todos los aspectos de la función mnésica. El deterioro compromete casi siempre a la memoria episódica a largo plazo, mientras otros sistemas como la memoria semántica, la memoria

implícita (de procedimiento) y la memoria a corto plazo están preservadas. Por otra parte, Guenter, Jablonska, Bielinski y Bordowska (2015), señalan que los dominios afectados son: la velocidad de procesamiento de la información, las habilidades visuoespaciales, la atención, la memoria verbal y las funciones ejecutivas.

Los pacientes con EMRR manifiestan un menor deterioro de la función cognitiva, que los cursos progresivos de la enfermedad (Amato et al., 2001; Gaudino et al., 2001; Huijbregts et al., 2004; Rao et al., 1991). Los estudios de seguimiento sugieren que a medida que la enfermedad avanza, la afectación neurológica y cognitiva tiende a empeorar (Amato et al., 2001). Además, las alteraciones del estado de ánimo- de alta incidencia en estos pacientes- también repercuten negativamente en el funcionamiento cognitivo y su afectación está presente incluso en las etapas iniciales de la enfermedad (Minden y Schiffer, 1990; Nieto et al., 2008; Santiago et al., 2006).

De acuerdo a varios estudiosos del tema, el problema principal de los pacientes con EM, está en la capacidad de planificación y en la toma de decisiones (Mestas et al., 2012; Nagy et al., 2006).

Mestas et al. (2012), afirman que la pérdida de capacidad de planificación en los pacientes con EM, incide de manera directa en su desempeño en tareas de memoria y aprendizaje. Se encuentran rendimientos inferiores en los índices de memoria a corto y largo plazo al compararlos con el grupo comparación; además encuentran una correlación positiva entre años de escolaridad y las formas de enfrentamiento a los déficit.

Mestas et al. (2012), estudian las diferencias en el procesamiento de la información verbal en un grupo de pacientes con EMRR en relación a un grupo comparación, aplicándoles el instrumento Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense. EL grupo de estudio tiene rendimientos inferiores en el procesamiento de la información verbal; además se evidencia que los pacientes tienen poca capacidad de planificación, lo que incide de manera directa en su desempeño en tareas de memoria y aprendizaje.

DeLuca et al. (1994); Demaree, Gaudino, DeLuca y Ricker (2000), obtienen resultados similares aunque varían los intervalos de tiempo entre la información del aprendizaje y su recuperación. Demaree et al. (2000), exploran los procesos de codificación y recuperación usando información no verbal y no encuentran diferencias significativas en los índices de recuerdo ni de reconocimiento.

La lentitud en el procesamiento cognitivo ha sido considerada como la principal alteración observada en personas afectadas de EM (Benedict, Morrow, Guttman, Cookfair y Schretlen, 2010; DeLuca, Chelune, Tulskey, Lengenfelder y Chiaravalloti, 2004). Cuando se da más tiempo a los pacientes para desempeñar estas tareas, su desempeño es exactamente igual al del grupo comparación (Arnett y Forn, 2007).

La mayoría de los estudios sobre memoria de trabajo y episódica en pacientes con EM, coinciden en señalar que el proceso más afectado en estos pacientes es la recuperación de la información (Bobholz y Rao, 2003; Thornton et al., 2002), aunque se destaca que los problemas de codificación son también frecuentes (Chiaravalloti y De Luca, 2008).

Panou, Simos, Mastorodemos, Fassaraki y Plaitakis (2009); Duque et al. (2012); Vanotti (2008), concluyen que los pacientes con EM tienen déficits en la memoria inmediata y demorada, atribuidos a interferencias proactivas, por lo que recomiendan realizar trabajos, donde se incluyan aspectos como la relación entre el tamaño, número y localización de las lesiones, las medidas cognitivas, neuropsicológicas y la discapacidad.

Sumowski, Wylie, DeLuca y Chiaravalloti (2010), afirman que la atrofia de cerebro es un buen predictor de los trastornos de memoria observados en los pacientes con EM. En este sentido, Sánchez, Nieto, Barroso, Martín y Hernández (2008), concluyen que las alteraciones de la memoria se deben más a cambios atróficos, que a un número total de lesiones presentes. El número de años de evolución de la enfermedad afecta el resultado de diversas pruebas de memoria y el curso clínico se asocia al rendimiento cognitivo.

Miller, Basso, Cadilis, Combs y Woods (2014), estudian el efecto del dolor crónico en la memoria prospectiva (MP), que es la que explica la consecución de objetivos y comportamientos a futuro, en pacientes con EM de diferentes tipos. El grupo de EMRR es el más representativo (64,0%). El estudio sugiere que sí hay limitaciones en la MP en los casos estudiados, aunque el dolor subjetivo interfiere en un resultado concluyente.

Hulst et al. (2015), describen que cuando la activación del hipocampo disminuye y aumenta la conectividad en pacientes con EM, se producen mayores dificultades mnésicas, lo cual refleja que el aumento de la activación y la conectividad no siempre coinciden y se relacionan de manera diferente a la disfunción cognitiva en la EM.

Como dato curioso estos resultados son más evidentes en el género masculino. Hancock et al. (2015); Leavitt et al. (2014), encuentran que entre el 40,0 y el 65,0 por ciento de los pacientes con EM experimentan déficits cognitivos, con mayor afectación en la velocidad de procesamiento y memoria de trabajo. Este estudio piloto investiga el efecto del entrenamiento cognitivo computarizado, para mejorar la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo. Los resultados proporcionaron una evidencia preliminar del entrenamiento cognitivo en estos pacientes que puede producir una mejora moderada en algunas áreas del funcionamiento.

Goodwin, Lincoln, das Nair y Bateman (2015), advierten que la evidencia apoya el uso de ayudas externas de memoria en personas con accidente cerebrovascular y lesión cerebral y sugieren que éstos pueden reducir los problemas de memoria en las personas con EM. Realizan una revisión sistemática sobre la eficacia de las ayudas de memoria externas para mejorar el funcionamiento en personas con EM, lo que impacta positivamente en el estado de ánimo, la calidad de vida y las estrategias de supervivencia. No encuentran suficientes pruebas para apoyar o refutar la eficacia de ayudas de memoria externas en personas con EM.

A pesar de las pruebas que demuestran la existencia de problemas de memoria en las personas con EM y los problemas cotidianos asociados, la literatura que examina la

eficacia de las ayudas de memoria externas para aliviar los problemas de memoria en las personas con EM sigue siendo débil. No se reporta ningún efecto sobre el estado de ánimo o la calidad de vida de las personas con EM (Benedict et al., 2010; Dagenais et al., 2016).

Adler y Lembach (2015) evalúan 531 pacientes ambulatorios con EM, con un método basado en el ordenador, la prueba de memoria y atención (MAT). Los hallazgos se comparan con los obtenidos en un grupo comparación de sujetos sanos. Concluyen que los rendimientos en tareas de memoria episódica a corto plazo, en pacientes con EM se encuentran por debajo de la norma y correlacionan negativamente con la puntuación obtenida en la EDDS, para la memoria verbal a corto plazo, memoria de trabajo episódica y atención selectiva.

Macías-Islas et al. (2015), estudian el patrón de deterioro cognitivo en pacientes con EM al compararlo con un grupo comparación de personas sanas. Se aplica la batería neuropsicológica de Screening en EM. Se evidencian mayores afectaciones en la memoria verbal, atención y velocidad de procesamiento de la información. Este estudio no hace referencia a la localización neuroanatómica de las lesiones. Otros autores señalan como principales alteraciones del funcionamiento cognitivo en personas con EM con lesiones en el cerebelo, principalmente: la atención, la memoria de trabajo y la fluidez verbal (Sarica, Cerasa y Quattrone, 2015).

Guttman et al. (2016), realizan un estudio de casos (5 casos sin tratamiento de EMRR) a los que se aplica una RM semanal durante 7 semanas. Se demuestra que la disrupción de la barrera hematoencefálica es característica de la historia natural de la EMRR, pero no puede afirmarse que siempre se corresponda al evento inicial. Estos hallazgos hablan de la posible existencia de una subpoblación con una génesis de adentro hacia fuera, en la que los procesos neurodegenerativos pueden preceder las manifestaciones clínicas como respuesta adaptativa.

Uno de los déficits cognitivos de mayor prevalencia en la EM se presenta en el proceso de codificación de la información (tanto verbal como visual), que se relaciona con el hipocampo. Los autores Cruz-Gómez et al. (2016), encuentran que los pacientes con EM muestran atrofia en la materia gris del hipocampo izquierdo y menos conectividad funcional entre el hipocampo izquierdo y el tronco cerebral, el cerebelo, el giro fusiforme y el giro temporal superior que el grupo comparación. Además, en los pacientes con EM, también se encuentra una correlación positiva entre el rendimiento de la memoria visual y la conectividad funcional entre el hipocampo izquierdo y varias regiones temporales.

Dagenais et al. (2016), estudian la memoria prospectiva (MP) -que es la capacidad de recordar hacer algo en el futuro, en el momento apropiado- y las funciones ejecutivas (FE) -que permiten monitorear y seleccionar las estrategias de afrontamiento apropiadas a situaciones nuevas- y su afectación en pacientes con EM.

Dagenais et al. (2016); Kardiasmenos, Clawson, Wilken y Wallin (2008), investigan el impacto de la saliencia de la señal en la MP, para comprobar los fallos en pacientes con EM y su relación con la memoria retrospectiva y los déficits ejecutivos. El grupo de estudio presenta mayores dificultades que los comparación en la tarea de MP, lo cual se explica mediante las dificultades que presentan estos pacientes en las funciones ejecutivas. La edad, la educación y los resultados de la RM no muestran correlación (Dagenais et al., 2016).

Moccia et al. (2016), realizan un estudio longitudinal de 10 años y evalúan las funciones cognitivas en una cohorte de sujetos con EMRR recientemente diagnosticados; analizan los predictores neuropsicológicos utilizados durante la evolución de la enfermedad. Los sujetos con EMRR en riesgo de progresión de la discapacidad y de transición a una EMSP, presentan una disfunción cognitiva más severa, con un deterioro específico de la velocidad de procesamiento y la memoria verbal y espacial.

Marasescu et al. (2016), evalúan la relación del volumen lesional (VL), parieto-occipito-temporal y la atrofia subcortical con el rendimiento en las funciones

visuoespaciales y visuoespaciales (VE-VC). En un estudio de 21 casos de pacientes con RM que presentan afectación en VE-VC y 13 comparación sin afectaciones. Se les realiza una RM y se concluye que a mayor VL y atrofia cerebral, hay mayor deterioro cognitivo. Las medidas de atrofia subcortical afectan las tareas VC, mientras que el VL afecta las tareas visuoespaciales.

Razza et al. (2017), relacionan los resultados del número y localización de lesiones hipointensas características de la EM, en Flair-MRI. Encuentran diferencias significativas entre los hallazgos en las dos secuencias infratentorial y supratentorialmente. Cuando se aumenta el tiempo de eco se identifican más lesiones (a un tiempo de eco de 100 ms a nivel supratentorial el número de lesiones es de 25,52 +/- 20,69 y a nivel infratentorial 0,58 +/- 0,80 y a un tiempo de eco de 165 ms, a nivel supratentorial el número de lesiones es de 29,04 +/- 20,69 y a nivel infratentorial 0,67 +/- 0,81, para un valor de P=0,000).

Es importante solicitar los estudios MRI con una mayor resolución, tanto para el diagnóstico inicial como para los estudios de seguimiento.

Migliore et al. (2017), exploran las funciones cognitivas por medio de la versión italiana de la EM (MACFIMS) en pacientes con EMRR con discapacidad clínica muy leve, para identificar a las principales funciones cognitivas afectadas. Los resultados muestran que el 51,1% de los pacientes con EMRR, tienen una mayor disfunción cognitiva comparada con los comparación. Se encuentra una alteración de la memoria verbal y visual, la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas en este grupo, con una participación de las funciones cognitivas prefrontales.

Wybrecht et al. (2017), concluyen que las lesiones T2 clínicamente silensiosas afectan la cognición en los primeros etapas de la EMRR, lo cual solo puede detectarse con el uso de la RM; advierten la poca sensibilidad de la escala de discapacidad (EDSS), para identificar estas limitaciones. Las lesiones de los centros semioales, se correlacionan con los hallazgos de la EDSS, pero las lesiones encontradas en los lóbulos frontales, parietales

y temporales, que se asocian con las limitaciones cognitivas, no son detectadas por dicha escala.

Zivadínov et al. (2001) se proponen esclarecer si el declive cognitivo en la fase temprana de la EMRR, depende de la progresión de la enfermedad, de la pérdida de parénquima cerebral o está influenciado por ambos. Además monitorean la pérdida de parénquima cerebral en la fase temprana de la enfermedad y describen si se relaciona con la progresión de la discapacidad. Sus hallazgos apoyan la hipótesis de que el deterioro cognitivo en los pacientes EMRR, un puntuación de discapacidad y una duración corta de la enfermedad, se asocia directamente con la extensión y la gravedad del daño cerebral difuso. La pérdida de parénquima cerebral no se correlaciona con la gravedad del daño microscópico, lo cual indica que los dos procesos son diferentes en las primeras etapas de la enfermedad.

El recorrido realizado en el decursar de la historia, de los distintos esfuerzos por estudiar las alteraciones mnésicas en pacientes con EM y específicamente de EMRR, marca la tendencia más actual de establecer las relaciones entre el aporte de las IRM para caracterizar las lesiones desmielinizantes y otros cambios en el SNC y los déficits cognitivos, en forma especial los déficits mnésicos. En esta línea se ubica el presente trabajo, que persigue caracterizar las lesiones desmielinizantes por localización, tamaño y lateralidad, de una muestra de pacientes de EMRR y los rendimientos en la memoria a corto y largo plazo, visual y auditiva.

PARTE II. ESTUDIO EMPÍRICO

CAPÍTULO 4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

CAPÍTULO 5. METODOLOGÍA

CAPÍTULO 6. RESULTADOS

CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN

CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES

CAPÍTULO 4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

- 4.1. Objetivos generales**
- 4.2. Objetivos específicos**
- 4.3. Hipótesis**

4. Objetivos e Hipótesis

4.1. Objetivos Generales

1- Estudiar los rendimientos mnésicos en el grupo de pacientes con EMRR, comparándolo con los rendimientos obtenidos por sujetos sin deterioro cognitivo, de características sociodemográficas similares.

2- Analizar la relación entre las principales lesiones identificadas por RM en el grupo de pacientes con EMRR y los rendimientos mnésicos.

4.2. Objetivos Específicos

Relacionados con objetivo general 1

1.1 Estudiar **los rendimientos en memoria auditiva inmediata, demorada y en tareas de reconocimiento** en pacientes con EMRR, comparándolo con los rendimientos obtenidos por sujetos sin deterioro cognitivo de características sociodemográficas similares.

1.2 Estudiar **los rendimientos en memoria visual inmediata y demorada** en pacientes con EMRR, comparándolo con los rendimientos obtenidos por sujetos sin deterioro cognitivo de características sociodemográficas similares.

Relacionados con el objetivo general 2

2.1 Estudiar si **los rendimientos mnésicos** (auditivos y visuales) están relacionados con la localización (lóbulo frontal, lóbulo temporal, lóbulo parietal y lóbulo occipital; zona periventricular, centro oval), lateralización (hemisferio derecho, hemisferio izquierdo, o hemisferio derecho más izquierdo) y tamaño de las lesiones evidenciadas en RM.

4.3. Hipótesis

Planteamos las siguientes hipótesis:

Relacionadas con el objetivo específico 1.1:

Hipótesis 1: Los pacientes con EMRR presentan **rendimientos mnésicos auditivos en la evocación inmediata** inferiores a los de los sujetos sin deterioro cognitivo de características sociodemográficas similares.

Hipótesis 2: Los pacientes con EMRR **presentan rendimientos mnésicos auditivos en la evocación demorada** inferiores a los de los sujetos sin deterioro cognitivo de características sociodemográficas similares.

Hipótesis 3: Los pacientes con EMRR presentan **rendimientos mnésicos auditivos en tareas de reconocimiento** inferiores a los de los sujetos sin deterioro cognitivo de características sociodemográficas similares

Relacionadas con el objetivo específico 1.2:

Hipótesis 4: Los pacientes con EMRR presentan rendimientos **mnésicos visuales en la evocación inmediata**, inferiores a los de los sujetos sin deterioro cognitivo de características sociodemográficas similares.

Hipótesis 5: Los pacientes con EMRR presentan rendimientos **mnésicos visuales en la evocación demorada** inferiores, a los de los sujetos sin deterioro cognitivo de características sociodemográficas similares.

Relacionadas con el objetivo específico 2.1.

Hipótesis 6: Los rendimientos **mnésicos auditivos** (inmediatos, demorados y en tareas de reconocimiento), están relacionados con la **localización de la lesión** (lóbulos frontal, temporal, parietal y lóbulo occipital; zona periventricular, centro oval), en pacientes con EMRR.

Hipótesis 7: Los rendimientos **mnésicos auditivos** (inmediatos, demorados y en tareas de reconocimiento), están relacionados con la **lateralización de la lesión** (hemisferio derecho, izquierdo o hemisferio derecho más izquierdo) en pacientes con EMRR.

Hipótesis 8: Los rendimientos **mnésicos auditivos** (inmediatos, demorados y en tareas de reconocimiento), están relacionados con **el tamaño de la lesión** en pacientes con EMRR.

Hipótesis 9: Los rendimientos **mnésicos visuales** (inmediatos y demorados) están relacionados con la **localización de la lesión** (lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital; zona periventricular, centro oval) en pacientes con EMRR.

Hipótesis 10: Los rendimientos **mnésicos visuales** (inmediatos y demorados) están relacionados con la **lateralización de la lesión** (hemisferio derecho, izquierdo o hemisferio derecho más izquierdo) en pacientes con EMRR.

Hipótesis 11: Los rendimientos **mnésicos visuales** (inmediatos y demorados) están relacionados con el **tamaño de la lesión** en pacientes con EMRR.

CAPÍTULO 5. METODOLOGÍA

5.1. Diseño

5.2. Descripción de variables

5.3. Participantes

5.4. Instrumentos de evaluación

5.5. Procedimiento

5.6. Análisis estadístico

5. METODOLOGÍA

5.1 Diseño

Diseño observacional-transversal.

5.2 Descripción de Variables

Variables de caracterización de los grupos de casos y de comparación

Como variables de caracterización de los grupos de estudio se evalúan:

1. Edad en años cumplidos.
2. Género.
3. Escolaridad.
4. Dominancia manual.

Variables dependientes

Como variables dependientes se evalúan:

1. Memoria auditiva

1.1. Rendimiento en memoria auditiva inmediata: se mide por medio del índice principal auditivo inmediato.

Procedimiento:

- 1.1.1. Se obtiene el puntaje de la aplicación directa (PD) del test Textos I (puntuación máxima de 50) y Parejas de palabras I. (puntuación máxima de 32) de Escala de Memoria Weschler-III.

1.1.2. Se transforman los puntajes obtenidos a puntuaciones escalares según la edad, utilizando las tablas de conversión para equiponderar.

1.1.3. Se suma la puntuación escalar según la edad, obtenida en la prueba “Textos I” y la puntuación escalar según la edad, obtenida en la prueba “Parejas de palabras I”. Se convierte la suma anterior en la puntuación índice correspondiente en las tablas de conversión.

1.2. Rendimiento en memoria auditiva demorada: se mide por medio del índice principal auditivo demorado.

Procedimiento:

1.2.1. Se obtiene el puntaje de la aplicación directa (PD) del test Textos II (puntuación máxima de 25) y Parejas de palabras II (puntuación máxima de 8) de Escala de Memoria Weschler-III.

1.2.2. Se transforman los puntajes obtenidos a puntuaciones escalares según la edad, utilizando la tabla del Manual de dicha escala para equiponderar.

1.2.3. Se suma la puntuación escalar según la edad, obtenida en la prueba “Textos II-A” y la puntuación escalar según la edad, obtenida en la prueba “Parejas de palabras II” y el resultado se convierte en la puntuación índice mediante las tablas de conversión.

1.3. Rendimiento en memoria auditiva de reconocimiento: se mide por medio del índice principal auditivo de reconocimiento.

Procedimiento:

1.3.1. Se obtiene el puntaje de la aplicación directa (PD) del test Textos II-Reconocimiento y Parejas de palabras II-Reconocimiento.

1.3.2. Se suman los puntajes, Textos II-B y Parejas de palabras II, obteniendo el puntaje directo total.

1.3.3. Se transforman los puntajes obtenidos a puntuaciones escalares según la edad, utilizando las tablas de conversión para equiponderar. Se convierte el puntaje escalar según edad, en la puntuación índice a partir de las tablas de conversión.

2. Memoria Visual

2.1. Rendimiento en memoria visual inmediata. Se mide por medio del índice principal visual inmediato, determinado de la siguiente forma:

2.1.1. Se obtiene el puntaje de la aplicación directa (PD) del test Caras I (puntuación máxima de 48) y Escenas I. (puntuación máxima de 64) de Escala de Memoria Weschler-III.

Procedimiento

2.1.2. Se transforman los puntajes obtenidos a puntuaciones escalares según la edad, utilizando las tablas de conversión para equiponderar.

2.1.3. Se suma la puntuación escalar según la edad, obtenida en la prueba “Caras I” y la puntuación escalar según la edad, obtenida en la prueba “Escenas I”. Se convierte la suma a la puntuación índice a partir de las tablas de conversión.

2.2. Rendimiento en memoria visual demorada. Se mide por medio del índice principal visual demorado.

Procedimiento

2.2.1. Se obtiene el puntaje de la aplicación directa (PD) del test Caras II (25-35 minutos, puntuación máxima de 48) y Escenas II (25-35 minutos, puntuación máxima de 64) de Escala de Memoria Weschler-III

2.2.2. Se transforman los puntajes obtenidos a puntuaciones escalares según la edad, utilizando las tablas de conversión para equiponderar.

2.2.3. Se suma la puntuación escalar según la edad, obtenida en la prueba “Caras II” y la puntuación escalar según la edad, obtenida en la prueba “Escenas II” y se convierte el resultado en la puntuación índice a partir de las tablas de conversión.

Variables independientes

1. Localización de la lesión

- Lóbulo frontal
- Lóbulo temporal
- Lóbulo parietal
- Lóbulo occipital
- Zona periventricular
- Centro oval

2. Lateralización de la lesión:

- Hemisferio derecho
- Hemisferio izquierdo
- Hemisferio derecho más izquierdo

3. Tamaño de la lesión: Esta variable se construye a partir de las lesiones mayores de 3 mm. Las lesiones de menor tamaño no se contabilizaron.

5.3. Participantes

La muestra de estudio se determina empleando la fórmula para comparación de medias, con un nivel de confianza del 90,0 % y un error de muestreo de 9,0 %, considerando un error tipo II (β) de 20, 0% para garantizar una potencia ($1- \beta$) de 80,0%. Se obtiene un valor de 40 para cada grupo. La fórmula empleada es (Dawson y Trapp, 1999):

$$n = Z \left| \frac{(z_{\alpha} - z_{\beta}) \cdot \sigma}{d} \right|^2 \text{ donde:}$$

n= tamaño de muestra

d= error de muestreo

σ = Desviación estándar supuesta por desconocerse la varianza de la población

z_{α} = valor de la distribución Normal Estandar asociado al error tipo I

z_{β} = valor de la distribución Normal Estandar asociado al error tipo II

Para realizar la investigación se definen dos grupos:

Grupo 1: Sujetos con EMRR. Constituido por 40 pacientes (20 varones y 20 mujeres) que cumplen con los siguientes criterios:

- Diagnóstico de EMRR realizado por un especialista en Neurología, con base en los criterios de (McDonald, 2010 publicado por Polman, 2011) y la aplicación de la Escala de Incapacidad Ampliada de (Kurtzke, 1983), con un rango de 0 a 10, dividida en ocho funciones, a saber: Piramidal, cerebelosa, tronco cerebral, mental, sensitiva, visual, intestinal y vesical.
- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico: 8 años como máximo,
- Al menos 1 mes desde la remisión del último brote.
- Edad comprendida entre 20 y 50 años.

- Educación primaria completa como mínimo según el sistema educativo de Costa Rica.
- Sin historia de consumo de alcohol y / o sustancias ilícitas.
- Sin otras alteraciones neurológicas, neuropsicológicas y/o psicopatológicas.
- Obtener en el Mini- Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975): adaptado a España por (Lobo et al., 1979), entre 30 y 35 puntos, es decir que tengan un desempeño normal.
- Escala Expanded Disability Status Scale (EDDS) (Kurtzke, 1983). Con un máximo de 3 puntos.

Grupo 2: Grupo de Comparación. Está formado por 40 sujetos (20 varones y 20 mujeres) sin diagnóstico médico de EMRR, sin deterioro cognitivo y características sociodemográficas similares a las del grupo de estudio. Todos los participantes deben cumplir con los siguientes criterios:

- No tener diagnóstico de EMRR.
- Edad comprendida entre 20 y 50 años.
- Tener primaria completa como mínimo según el sistema educativo de Costa Rica
- No presentar antecedente de alteraciones neurológicas, psicopatológicas, ni enfermedades clínicas demostradas.
- No presentar en su historia clínica antecedentes de consumo de alcohol y/o sustancias ilícitas.
- Obtener en el Mini- Mental State Examination (MMSE), adaptación española, una puntuación entre 30 y 35 puntos; es decir, que tienen un desempeño normal. En la Tabla 2: se presentan las características sociodemográficas de los participantes del estudio, con la finalidad de evidenciar el comportamiento homogéneo de estas

variables. Se aplica una prueba t de student para la variable edad y pruebas Chi-cuadrado para el género y la escolaridad (Tablas 3 y 4).

Tabla 2. Características de los participantes.

Características sociodemográficas	Grupo				Total
	EMRR ^{1/}		Comparación		
	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	
Edad					
20-29 años	13	32,5%	12	30,0%	25 31,3%
30-39 años	12	30,0%	14	35,0%	26 32,5%
40-50 años	15	37,5%	14	35,0%	29 36,3%
Género					
Mujer	20	50,0%	20	50,0%	40 50,0%
Hombre	20	50,0%	20	50,0%	40 50,0%
Escolaridad					
Bajo (menor a 7 años)	3	7,5%	5	12,5%	8 10,0%
Medio (8-12 años)	12	30,0%	15	37,5%	27 33,8%
Alto (mayor a 13 años)	25	62,5%	20	50,0%	45 56,3%
Dominancia manual					
Izquierda	5	12,5%	1	2,5%	6 7,5%
Derecha	35	87,5%	37	92,5%	72 90,0%
Ambidiestro	0	0,0%	2	5,0%	2 2,5%
Total (n)	40	100,0%	40	100,0%	80 100,0%

Nota: 1/ EMRR= Esclerosis múltiple remitente recidivante.

La prueba t de Student para la variable edad indica que no existe diferencia significativa entre los participantes de los dos grupos de estudio (p=0,60), (Tabla 3 y 4).

Tabla 3. Datos descriptivos de los grupos EMRR y Comparación. Edad en años

Grupo	n	M	DS
EMRR	40	35,30	8,79
Comparación	40	37,13	7,97

n: número de participantes; M: Media; DS: Desviación Estándar.

Tabla 4. t de Student. Edad en años

	Test Levene para la igualdad de las varianzas		t-test para la igualdad de medias						
			t	gl	Sig. (2 colas)*	Diferencia de medias	Diferencia de error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	F	Sig.						Límite superior	Límite inferior
Supone varianzas iguales	0,587	0,446	,973	78,000	,334	-1,825	1,875	1,909	-5,559
Supone varianzas distintas			,973	77,268	,334	-1,825	1,875	1,909	-5,559

t: Prueba t' Student para dos muestras independietnes;* significativa al nivel 0,05.

La proporcionalidad en cuanto a género y escolaridad de los grupos según las pruebas Chi-cuadrado indican que las proporciones en género como en escolaridad se matienen iguales ($p=1$ y $p=0,2598$) (Tabla 5 y 6).

Tabla 5. Chi - cuadrado para igualdad de proporciones entre grupos. Género

Variable		Frecuencia	Grupo		Chi cuadrado (gl)	Sig *
			EMRR	Comparación		
Género	Femenino	Absoluta	20	20	0,001(1)	1
		Relativa	50,00%	50,00%		
	Masculino	Absoluta	20	20		
		Relativa	50,00%	50,00%		

* significativa al nivel 0,05.

Tabla 6. Chi - cuadrado para igualdad de proporciones entre grupos. Grado de escolaridad

Variable		Frecuencia	Grupo		Chi cuadrado (gl)	Sig *
			EMRR	Comparación		
Grado de escolaridad	Bajo y medio ^{1/}	Absoluta	15	20	1,27(1)	0,260
		Relativa	37,50%	50,00%		
	Alto	Absoluta	25	20		
		Relativa	62,50%	50,00%		

Nota: 1/Por falta de datos, la prueba no cumple los requisitos de los valores esperados por lo que fue necesario agrupar los grados bajo y medio.

* significativa al nivel 0,05.

De las variables independientes -en cuanto a lateralidad- de los 40 pacientes el 32,0 % muestran lesiones en el hemisferio izquierdo, el 11,0 % en el derecho y el 58,0 % en ambos hemisferios. En cuanto a la localización de las lesiones, el 50,0 % se localizan en la zona Periventricular, el 16,0 % presentan lesiones tanto en Lóbulo Frontal como Temporal; el 13,0 % en el Centro Oval; el 11,0 % en el Lóbulo Parietal y 0,0% en el Lóbulo Occipital (Tabla 7).

Tabla 7. Datos descriptivos de las variables independientes: Lateralidad, Localización y Tamaño de la lesión, del grupo EMRR.

Lateralidad	Cantidad	Porcentaje
Izquierdo	12	32%
Derecho	4	11%
Bilateral	22	58%
Total _{1/}	38	100%
Localización	Cantidad	Porcentaje
Lóbulo frontal	6	16%
Lóbulo temporal	4	11%
Lóbulo parietal	4	11%
Lóbulo occipital	0	0%
Lóbulo centro oval	5	13%
Zona periventricular	19	50%
Total _{1/}	38	100%
Tamaño(mm)		
Media	10,5	
Mediana	10	
Moda	7,6	
Desviación estándar	4,14	
Total _{1/}	38	

Nota: 1/ No se incluyen dos casos donde el tamaño de la lesión es inferior 3mm

Fuente: Resonancias magnéticas 2012

El Mini-Mental State Examination, que se utiliza como prueba de preselección, el promedio del grupo EMRR es de $31,72 \pm 2,44$ y de $32,43 \pm 1,85$ el del grupo de comparación (Tabla 8).

Tabla 8. Datos descriptivos de los grupos EMRR y Comparación. Mini-Mental State Examination

Grupo	n	M	DS
EMRR	40,00	31,72	2,44
Comparación	40,00	32,43	1,85

n: número de participantes;M:Media;DS:Desviación Estándar;

No hay diferencia estadísticamente significativa entre el grupo EMRR y el de comparación, en el resultado del Mini-Mental State Examination ($t = -1,446$ y $78gl$; $p=0,15$) (Tabla 9).

Tabla 9. t de Student. Mini-Mental State Examination

	Test Levene para la igualdad de las varianzas		t-test para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (2 colas)*	Diferencia de medias	Diferencia de error típico	Intervalo de confianza al 95%	
								Límite superior	Límite inferior
Supone varianzas iguales	0,98	0,33	-1,446	78,00	0,15	-7,00	0,48	-1,66	0,26
Supone varianzas distintas			-1,446	72,76	0,15	-7,00	0,48	-1,67	0,27

* significativa al nivel 0,05.

5.4. Instrumentos

Informe biográfico e historial clínico

La caracterización de los datos demográficos engloban la edad; género; escolaridad (<7; 8-12; >13 años; mano dominante (diestro, zurdo, ambidiestro). Los datos clínicos

incluyen la edad de inicio del primer brote de esclerosis múltiple (hace cuánto tiempo). Antecedentes médicos: hipertensión arterial; traumatismo craneoencefálico; enfermedades pulmonares; diabetes; patología tiroidea; accidentes cerebrovasculares; alcoholismo; tabaquismo, etc; condición visual del sujeto (usa gafas–tiempo; daltónico) incluidos en la historia clínica del paciente disponible en el Servicio de Neurología del Hospital Rafael Angel Calderón Guardia.

Rastreo Cognitivo.

Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein, Folstein y Mc Hugh, 1975 adaptado a España por Lobo et al., 1979).

Esta prueba nos permite evaluar en forma rápida y global las funciones superiores del sujeto; es decir, permite hacer una evaluación breve de su estado mental. Es un cuestionario compuesto por 13 ítems dividido en 6 dimensiones: orientación (10 puntos), retención (3 puntos), concentración y cálculo (8 puntos), evocación (3 puntos), lenguaje y habilidad constructiva (11 punto), para un total de 35 puntos.

El punto de corte sugestivo de demencia es 23/24 para personas de 65 años o más y de 27/28 menores de 65 años. Puntaje normal entre 30 a 35. Discretos déficits por enfermedad depresiva o bajo nivel cultural entre 29 y 24. Deterioro cognitivo < de 24. Deterioro cognitivo importante, muy sugestivo de demencia clara < 20 puntos. Deterioro cognitivo grave < 15 puntos (Folstein et al., 1975); adaptado a España por (Lobo et al., 1979).

Sólo se puntúa cada respuesta correcta y si se falla, la respuesta no se puntúa. Se obtiene el resultado final sumando todos los ítems correctos, con un rango que varía entre 0 y 35 puntos.

**Escala de Memoria/Wechsler Memory Scale -third edition- (WMS-III)
(Wechsler, 2004; Adaptacion Española, 2003).**

Es una escala de aplicación individual que evalúa diferentes capacidades mnésicas; entre estas, la capacidad de aprendizaje, la memoria y la memoria de trabajo. También es utilizada en la evaluación de déficit asociados a otras enfermedades neurológicas.

Esta prueba va dirigida a la población que se encuentra en el rango de los 16 a los 89 años de edad. Se estima que debe de esperarse entre 25 a 30 minutos, para aplicar las subpruebas que evalúan la memoria remota y de 15 a 20 minutos para pruebas opcionales.

La forma de aplicación de las subpruebas es verbal y en algunas de éstas se requiere de materiales como tableros, bloques, libros de láminas, etc. Las respuestas del examinado son codificadas en una hoja estandarizada de respuestas, con puntuaciones específicas para cada subprueba.

El WMS-III contiene un total de 11 pruebas, entre los que hay 5 opcionales (Información y orientación, Listas de palabras I y II, Dibujos I y II, control mental y dígitos).

De acuerdo a los objetivos del estudio, se seleccionaron 6 pruebas que evalúan la memoria auditiva inmediata, demorada y de reconocimiento, la memoria visual inmediata y demorada. Se excluyen las tareas que evalúan memoria de trabajo y las opcionales, por no ser de interés para el trabajo.

La Memoria Auditiva inmediata, utiliza las tareas: Textos I (Recuerdo) y Parejas de Palabras I (Recuerdo); la Memoria Auditiva demorada, las tareas Textos II (Recuerdo) y Parejas de Palabras II (Recuerdo).

La Memoria Visual inmediata, utiliza las tareas Caras I (Reconocimiento) y Escenas I (Recuerdo); la Memoria Visual demorada, utiliza las tareas Caras II (Reconocimiento) y Escenas II (Recuerdo).

El Reconocimiento Auditivo demorado, utiliza las tareas de Textos II (Reconocimiento) y Parejas de Palabras II (Reconocimiento).

Además se utilizan índices resumen: Memoria inmediata y Memoria demorada.

- La Memoria inmediata es la sumatoria del Índice de memoria auditiva inmediata y el Índice de memoria visual inmediata.

-La Memoria demorada es la sumatoria del Índice de memoria auditiva demorada, el Índice de memoria visual demorada y el Reconocimiento auditivo demorado.

Resonancia Magnética

Para la recopilación de datos referentes a la localización de las lesiones del grupo de estudio EMRR, se realiza la resonancia magnética a cargo de los técnicos de radiología del Centro Nacional de Resonancia Magnética, Costa Rica.

Protocolo para la obtención de imágenes:

Las imágenes se realizan en un equipo marca Phillips modelo Achieva de 1,5 Teslas. Se utiliza la bobina de cerebro tipo Sense de 8 canales.

- Para los pacientes con esclerosis múltiple, se utiliza el siguiente protocolo de imágenes:

. Secuencia de localización en los tres planos de corte con la finalidad de lograr el planeamiento de los requerimientos del estudio.

. T1 3D-FFE de reconstrucción volumétrica en cortes de orientación sagital sin medio

contraste, con un tamaño de campo de 240 X 240 mm, con una matriz de reconstrucción de 256, para un tamaño de voxel isométrico de 1 mm, NSA=1 y BW=192 Hz y ángulo de inclinación de 8°. Tiempo de adquisición = 7: 29 min

- . T2 TSE en corte axial con un tamaño de campo de 220 X 182 mm, con una matriz de reconstrucción de 448, espesor de corte de 5,5 mm, NSA= 4, BW=319 Hz, TE=100 ms y TR= 4901 ms. Tiempo de adquisición= 1:42 min.
- . T2 TSE en corte coronal con un tamaño de campo de 220 X 181 mm, con una matriz de reconstrucción de 400, espesor de corte de 5,0 mm, NSA=4, BW=256 Hz, TE=110 ms y TR= 4965 ms. Tiempo de adquisición= 1:44 min.
- . FLAIR en cortes axiales con un tamaño de campo de 200 X 180 mm, matriz de reconstrucción de 288, NSA =1 y BW=201 Hz. Tiempo de adquisición= 1:48 min.
- . FLAIR en cortes sagitales con un tamaño de campo de 200 X 150 mm, matriz de reconstrucción de 288, NSA =1 y BW=201 Hz. Tiempo de adquisición= 2:24 min.
- .T1 3D-FFE de reconstrucción volumétrica en cortes de orientación sagital con medio contraste, con un tamaño de campo de 240 X 240 mm, con una matriz de reconstrucción de 256, para un tamaño de voxel isométrico de 1 mm, NSA=1 y BW=192 Hz y ángulo de inclinación de 8°. Tiempo de adquisición = 7: 29 min. Se realiza una secuencia de imágenes, utilizando medio de contraste, con la finalidad de evaluar la presencia de las lesiones.

Es importante aclarar, que las imágenes por RM son una serie de cortes adquiridos con distintos contrastes, según el tiempo T1 o T2, así como la técnica, sea FLAIR, STIR, Difusión, entre otras. Por lo que, el reporte radiológico debe basarse en el estudio minucioso de todas las imágenes, tomando en cuenta las diferencias de contrastes que presentan las lesiones.

Todos los datos que se obtienen a partir de las imágenes de la RM, provienen del reporte del realizado por el mismo médico radiólogo para evitar sesgos interpretativos, quien sugiere realizar el conteo de las lesiones de más de 3 mm.

Las variables que permiten clasificar las lesiones a partir de las imágenes de RM se resumen en tres:

1. Tamaño: Las lesiones hipointensas encontradas en los casos EMRR, en su mayoría suelen ser de un pequeño tamaño. Se realiza el conteo de las lesiones de 3 o más mm.

2. Localización de las lesiones cerebrales que presentan los casos EMRR se refiere al lugar donde se encuentran las lesiones reportadas. Lóbulo frontal, lóbulo temporal, lóbulo parietal, lóbulo occipital, centro oval, zona periventricular.

3. Lateralización de las lesiones se refiere a su ubicación en uno de los hemisferios cerebrales (derecho o izquierdo o ambos hemisferios).

Es importante mencionar que todos los reportes radiológicos son realizados por el mismo especialista.

5.5. Procedimiento

En primer lugar se establece contacto con los Departamento de Neurociencias y con el Servicio de Psiquiatría del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia (H.C.G), con el propósito de buscar su consentimiento para la realización de este trabajo. Una vez obtenido el consentimiento, se procede a solicitar el listado de los pacientes con diagnóstico de EMRR diagnosticados por los médicos especialistas del Servicio de Neurología, quien tiene el protocolo que utiliza los criterios de McDonald's, la realización de punción lumbar con LCR positivo y la realización de una RM.

De la lista se seleccionan los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión se citan para explicarles en que consiste el estudio y se levanta una lista con las personas que están dispuestas a participar.

Se les da una cita individual para ver si cumplen con los criterios de inclusión. Las personas seleccionadas se les lee el consentimiento informado y si están de acuerdo se les solicita su firma.

Se les da dos citas más. Una para realizar la entrevista y elaborar la historia clínica; se aplica la escala de discapacidad y el MMSE como instrumento de preselección. Se seleccionan las personas que cumplen con los criterios de inclusión y se les da otra cita.

En la segunda cita se le aplican las subescalas de la Escala de Memoria (Weschler III, 2004) y se les da la cita para la RM. Este procedimiento se hace los días sábado durante los meses de noviembre y diciembre del 2012 y de enero a marzo del 2013.

Los sujetos del grupo comparación se seleccionan de la lista de participantes de la Escuela de Padres de la Unidad de Psiquiatría Infanto Juvenil. Se invita a participar a las personas que tienen características sociodemográficas similares a las del grupo en estudio, que no presentan antecedente de alteraciones neurológicas, psicopatológicas, ni enfermedades clínicas demostradas.

Una vez obtenida la autorización de los diferentes servicios, se solicita a los participantes su consentimiento por escrito para participar en este estudio. A todos se les informa de la finalidad del mismo garantizando el anonimato y confidencialidad, expresándose también la posibilidad de abandonarlo en cualquier momento.

Tras la obtención del consentimiento de los sujetos, realizamos una anamnesis para obtener información sobre los datos personales y familiares más relevantes, para lo que se utilizó un informe biográfico y un historial clínico así como para definir los criterios de inclusión y exclusión. Una vez comprobado que los sujetos reunían las características mencionadas en el apartado de participantes se les aplican los instrumentos de evaluación comentados en el apartado 5.4 Instrumentos de evaluación.

Consideraciones éticas para la realización del presente estudio

Durante la realización del estudio no se presenta ningún inconveniente, que trasgreda los principios bioéticos. El único procedimiento que presenta un riesgo relativo es el de la

realización de la RM, pero antes de efectuar el estudio, por protocolo del Centro Nacional de Resonancia Magnética, se les informa de la utilización del medio de contraste, el cual puede presentar alguna reacción. Todas las personas participantes estuvieron de acuerdo en realizar el estudio.

Los demás procedimientos son totalmente inocuos, por tratarse de subpruebas neuropsicológicas para la evaluación de la memoria (Subescalas de la Prueba de Memoria Weschler III), la mayoría de las cuales se responden individualmente utilizando la pregunta, cuya respuesta es escrita por la investigadora. Únicamente utilizan papel y lápiz en la prueba MMSE, que se usa como criterio de inclusión y exclusión.

Se respeta la decisión de participar o no en el estudio y se les entrega el consentimiento informado, se les lee y se les solicita que sigan la lectura. En este documento queda claramente establecida la confidencialidad de la información y se les asegura que no van a utilizarse los nombres de las personas participantes, sino el número de asegurado. Personalmente se les aclara las dudas y se les solicita que si están de acuerdo lo firmen e incluyan el número de cédula. Se les advierte que si alguna persona quiere retirarse puede hacerlo en cualquier momento. A cada participante del grupo de casos y de comparación, se les entrega una copia del informe de la resonancia y se les entrega el disco de la resonancia para que se la entreguen a su neurólogo.

Además, se les hace la devolución verbal de los resultados de las pruebas de memoria, respetando el acuerdo de la primera sesión.

5.6. Análisis Estadísticos

El procesamiento estadístico de los datos se realiza con el programa informático SPSS, versión 19.0.

- a. Para identificar las pruebas paramétricas y no paramétricas que se utilizan, se parte del análisis de la normalidad de los datos, con la prueba de Shapiro Wilk (anexo 1).

- b. Para comprobar las hipótesis relacionadas con el objetivo general 1 se emplea las pruebas Mann – Whitney y T de Student, con la finalidad de evaluar las diferencias entre el grupo de casos EMRR y el grupo comparación:
 - b.1 En los rendimientos mnésicos auditivos en la evocación inmediata (Apartado 6.1); en los rendimientos mnésicos auditivos en la evocación demorada (Apartado 6.1) y en los rendimientos mnésicos auditivos en tareas de reconocimiento (Apartado 6.1).
 - b.2 En los rendimientos mnésicos visuales en evocación inmediata (Apartado 6.2); en los rendimientos mnésicos visuales en la evocación demorada (Apartado 6.2)
- c. Para comprobar las hipótesis relacionadas con el objetivo general 2, se realiza la prueba de igualdad de promedios, análisis de varianza (Anova):
 - c.1 En los rendimientos mnésicos de memoria auditiva con localización de la lesión (Apartado 6.3).
 - c.2 En los rendimientos mnésicos de memoria auditiva con lateralización (Apartado 6.3).
 - c.3 En los rendimientos mnésicos de memoria auditiva con tamaño de la lesión para lo que se determinan los coeficientes de correlación de Pearson y ETHA (Apartado 6.3).
 - c.4 En los rendimientos mnésicos de memoria visual inmediata y demorada con localización de la lesión, con lateralización de la lesión y tamaño de la lesión, se utiliza la prueba de igualdad de promedios, análisis de varianza de un factor (Anova) y se calculan los coeficientes correlación de Pearson y ETHA (Apartado 6.4).

CAPITULO 6: RESULTADOS

6.1 Rendimientos en memoria auditiva inmediata, demorada y reconocimiento

6.2 Rendimientos en memoria visual inmediata y demorada

6.3 Rendimientos en memoria auditiva inmediata, demorada y reconocimiento relacionados con la localización, lateralización y tamaño de la lesión.

6.4 Rendimientos en memoria visual inmediata y demorada relacionados con la localización, lateralización y tamaño de la lesión

6. RESULTADOS.

6.1 Rendimientos *mnésicos auditivos* en memoria *inmediata, demorada y reconocimiento*

a) Los sujetos EMRR con puntuaciones más bajas en memoria auditiva inmediata, que el grupo comparación (M = 99,63). Los sujetos comparación obtienen promedios más altos (M = 110,05) (Tabla 10).

Tabla 10. Datos descriptivos de los grupos EMRR y Comparación. Memoria auditiva inmediata

Grupo	n	M	DS
EMRR	40,00	99,63	18,88
Comparación	40,00	110,05	13,18

n: número de participantes; M: Media; DS: Desviación Estándar;

Existe una diferencia altamente significativa entre ambos grupos ($p=0,0055 < 0,01$), si se supone varianzas desiguales. La prueba Levene indica ($F=5,417$ con $p=0,023$) y la Prueba Shapiro-Wilk con ($p=0,145$ para EMRR y $p=0,079$ para el grupo de comparación). Se confirma una Distribución Normal en la Memoria Auditiva Inmediata (Tabla 11) y anexo.

Tabla 11. t de Student. Memoria auditiva inmediata

	Test Levene para la igualdad de las varianzas		t-test para la igualdad de medias						
			t	gl	Sig. (2 colas)*	Diferencia de medias	Diferencia de error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	F	Sig.						Límite superior	Límite inferior
Supone varianzas iguales	5,417	0,023	-2,863	78,000	0,005	-10,425	3,641	-17,674	-3,176
Supone varianzas distintas			-2,863	69,723	0,006	-10,425	3,641	-17,687	-3,163

t: Prueba t' Student para dos muestras independietnes; * significativa al nivel 0,05.

b) Se encuentra que los sujetos de EMRR obtienen puntuaciones más bajas en memoria auditiva demorada ($M=103,25$), que el grupo de comparación ($M = 115,725$) (Tabla 12).

Tabla 12. Datos descriptivos de los grupos EMRR y Comparación. Memoria auditiva demorada

Grupo	n	M	DS
EMRR	40,00	103,25	12,69110328
Comparación	40,00	115,725	11,95072683

n: número de participantes; M: Media; DS: Desviación Estándar;

Se encuentra una diferencia altamente significativa en los *rendimientos mnésicos de memoria auditiva inmediata* entre el grupo EMRR y el grupo comparación ($p=0,00 < 0,01$). Se confirma una distribución normal en la memoria auditiva demorada. Para varianzas desiguales -Prueba Levene ($F= 0,528$ con $p= 0,469$) y Prueba Shapiro-Wilk ($p=0,208$ para EMRR y $p=0,617$ para grupo comparación (Tabla 13).

Tabla 13. t de Student. Memoria auditiva demorada

	Test Levene para la igualdad de las varianzas		t-test para la igualdad de medias						
			t	gl	Sig. (2 colas) *	Diferencia de medias	Diferencia de error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	F	Sig.						Límite superior	Límite inferior
Supone varianzas iguales	0,528	0,469	-4,526	78,000	0,000	-12,475	2,756	-17,962	-6,988
Supone varianzas distintas			-4,526	77,720	0,000	-12,475	2,756	-17,963	-6,987

t: Prueba t' Student para dos muestras independientes; * significativa al nivel 0,05.

c) Los puntajes no presentan una distribución normal en el grupo EMRR ($p=0,009$), ni en el grupo comparación ($p=0,08$), para la *variable memoria de reconocimiento auditivo demorado*, según Shapiro-Wilk. La prueba no paramétrica Mann-Whitney da un resultado ($p=0,000$), que tiene una alta significancia; comprobándose que los puntajes de memoria *auditiva demorada en tareas de reconocimiento* en ambos grupos no son iguales (Tabla 14).

Tabla 14. U. Mann-Whitney. Memoria auditiva demorada de reconocimiento

Grupo	n	Rango medio	Suma de rangos	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Sig. (2-colas)
EMRR	40	31,31	1252,50	432,500	1252,500	-3,565	0,000
Comparación	40	49,69	1987,50				

* significativa a 0,01, significativa al 0,05

6.2 Rendimiento mnésico en memoria visual inmediata y demorada

a) No se confirma la normalidad de los datos para la memoria visual inmediata en los grupos de estudio, según la prueba Shapiro-Wilk. Grupo EMRR ($p=0,012$) y grupo comparación ($p=0,069$). La prueba no paramétrica Mann-Whitney, constata un resultado de alta significancia ($p=0,000$) (Tabla 15).

Tabla 15. U. Mann-Whitney. Memoria visual inmediata

Grupo	n	Rango medio	Suma de rangos	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Sig. (2-colas)
EMRR	40	30,78	1231,00	411	1231	-3,756	0,000
Comparación	40	50,23	2009,00				

* significativa a 0,01, significativa al 0,05

El grupo EMRR tienen mayores dificultades en la memoria visual inmediata ($M=96,33$), que el grupo de comparación ($M = 113,85$) (Tabla 16).

Tabla 16. Datos descriptivos de los grupos EMRR y Comparación. Memoria visual inmediata

Grupo	n	M	DS
EMRR	40,00	96,33	12,80
Comparación	40,00	113,85	10,74

n: número de participantes; M: Media; DS: Desviación Estándar.

La normalidad de los datos en la *memoria visual demorada* se distribuye normalmente ($p=0,757$) para el grupo EMRR y ($p=0,192$) para el grupo comparación, según la prueba Shapiro-Wilk. La prueba de Levene ($F = 1,01$ para $p = 0,32$), indica que la prueba de igualdad de puntajes en esta variable corresponde a una *t* de Student (suponiendo varianzas iguales).

La prueba *t* de Student permite establecer diferencias altamente significativas en la memoria visual demorada entre los grupos EMRR y comparación ($p=0,00$) (Tabla 17).

Tabla 17. t de Student. Memoria visual demorada

	Test Levene para la igualdad de las varianzas		t-test para la igualdad de medias						
			t	gl	Sig. (2 colas)*	Diferencia de medias	Diferencia de error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	F	Sig.						Límite superior	Límite inferior
Supone varianzas iguales	1,01	0,32	-6,633	78,00	0,00	-17,53	2,64	-22,79	-12,26
Supone varianzas distintas			-6,633	75,72	0,00	-17,53	2,64	-22,79	-12,26

* significativa al nivel 0,05.

El comportamiento de las variables memoria auditiva inmediata, demorada y de reconocimiento, así como la memoria visual inmediata y demorada evidencia que el grupo de estudio EMRR, presenta mayores dificultades en los rendimientos mnésicos que el grupo de comparación.

6.3 Rendimientos mnésicos en memoria *auditiva inmediata*, demorada y en tareas de reconocimiento relacionados con la *localización*, *lateralización* y *tamaño de la lesión*.

Los rendimientos mnésicos en memoria *auditiva inmediata*, demorada y reconocimiento relacionados con la *localización*, *lateralización* y *tamaño de la lesión* se valoran solamente en el grupo de estudio de pacientes con EMRR.

La prueba de normalidad la cumplen todos los rendimientos mnésicos auditivos, *inmediato*, *demorado* y *de reconocimiento*, de acuerdo a la localización de las lesiones. En la Prueba de Levene se encuentra la igualdad de varianzas para los rendimientos mnésicos de memoria *inmediata*, *demorada* y *tareas de reconocimiento*, respectivamente. La valorización de las diferencias significativas de éstas variables y la localización de las lesiones se realiza con la prueba de igualdad de puntajes promedio (ANOVA).

La prueba de igualdad de puntajes promedio (ANOVA), permite valorar las diferencias significativas entre los rendimientos mnésicos *auditivos* y *localización de la lesión*.

- a) En la memoria *auditiva inmediata* no existen diferencias significativas entre las distintas lesiones por localización ($F_{(5,39)}=0,677$; $p=0,644$) (Tabla 18).

Tabla 18. Anova de un factor. Memoria auditiva inmediata y localización

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.*
Inter-grupos	1259,210	5	251,842	0,677	0,644
Intra-grupos	12644,165	34	371,887		
Total	13903,375	39			

* Significativa al nivel 0,05

- b) En la memoria *auditva demorada* no hay diferencias significativas entre las lesiones y su localización ($F_{(5,39)}=0,798$; $p=0,559$) (Tabla 19).

Tabla 19. Anova de un factor. Memoria auditiva demorada y localización

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.*
Inter-grupos	659,785	5	131,957	0,798	0,559
Intra-grupos	5621,715	34	165,345		
Total	6281,500	39			

* Significativa al nivel 0,05

- c) En la memoria *auditiva de reconocimiento* no existen diferencias significativas al compararlas con las distintas localizaciones de las lesiones ($F_{(5,39)}=0,409$; $p=0,839$) (Tabla 20).

Tabla 20. Anova de un factor. Memoria auditiva de reconocimiento y localización

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.*
Inter-grupos	712,986	5	142,597	0,409	0,839
Intra-grupos	11844,989	34	348,382		
Total	12557,975	39			

* Significativa al nivel 0,05

La asociación entre la memoria auditiva inmediata, demorada y de reconocimiento con el lugar en que se localizan las lesiones en el cerebro, se calcula mediante el coeficiente de correlación ETHA, dado que una variable es cuantitativa y la otra es nominal; posteriormente se realiza la prueba de significancia.

Se encuentra una relación estadísticamente significativa mediante el Coeficiente de correlación ETHA -dado que una variable es cuantitativa y la otra es nominal- entre los índices de memoria auditiva demorada y la localización de las lesiones en el grupo de estudio EMRR ($p = 0,0414 = < 0,05$). Caso contrario sucede con la memoria auditiva inmediata y la memoria de reconocimiento, en las que no existe una relación estadísticamente significativa con la localización de las lesiones. En el grupo EMRR ($p > 0,05$), memoria auditiva inmediata = 0,0591, memoria auditiva de reconocimiento = 0,1393 (Tabla 21).

Tabla 21. Coeficiente de correlación de ETHA. Memoria auditiva y localización

Variable dependiente	Variable independiente	Coeficiente de correlación Etha	Significancia p
Memoria auditiva inmediata	Localización de la lesión	0,301	0,0591
Memoria auditiva demorada	Localización de la lesión	0,324	0,0414 **
Memoria auditiva de reconocimiento	Localización de la lesión	0,238	0,1393

Nota: (*) Significa que la prueba presentó alta significancia si $p < 0,01$ y (**)significativa si $p < 0,05$

Se aplica la prueba de igualdad de puntajes promedio (ANOVA), para valorar si hay diferencias significativas entre los rendimientos mnésicos *auditivos y la lateralización de la lesión*.

- a) En el índice de memoria *auditiva inmediata* no existen diferencias significativas al

b) relacionarla con *lateralización* de la lesión ($F_{(5,39)}=0,078$; $p=0,972$) (Tabla 22).

Tabla 22. Anova de un factor. Memoria auditiva inmediata y lateralización

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.*
Inter-grupos	89,307	3	29,769	0,078	0,972
Intra-grupos	13814,068	36	383,724		
Total	13903,375	39			

* Significativa al nivel 0,05

c) En la memoria *auditva demorada* no existen diferencias significativas *al relacionar los índices con la lateralización* de la lesión ($F_{(5,39)}=0,080$; $p=0,970$) (Tabla 23).

Tabla 23. Anova de un factor. Memoria auditiva demorada y lateralización

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.*
Inter-grupos	41,629	3	13,876	0,080	0,970
Intra-grupos	6239,871	36	173,330		
Total	6281,500	39			

* Significativa al nivel 0,05

d) En la memoria *auditiva de reconocimiento* no existen diferencias significativas al relacionar los índices con la lateralización de la lesión ($F_{(5,39)} = 0,3308$; $p=0,803$) (Tabla 24).

Tabla 24. Anova de un factor. Memoria auditiva de reconocimiento y lateralización

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.*
Inter-grupos	336,90682	3	112,30227	0,3308125	0,803
Intra-grupos	12221,068	36	339,474		
Total	12557,975	39			

* Significativa al nivel 0,05

Entre la memoria auditiva inmediata, demorada, de reconocimiento y la lateralización de las lesiones en el grupo EMRR ($p > 0,05$), no se encuentran relaciones estadísticamente significativas (Tabla 25).

Tabla 25. Coeficiente de correlación de Pearson. Memoria auditiva inmediata y lateralización

Variable independiente	Variable dependiente	Coefficiente de correlación Etha	Significancia p
Memoria auditiva inmediata	Lateralización de la lesión	0,08	0,6237
Memoria auditiva demorada	Lateralización de la lesión	0,081	0,6193
Memoria auditiva de reconocimiento	Lateralización de la lesión	0,164	0,3123

Nota: (*) Significa que la prueba presentó alta significancia si $p < 0,01$ y (**) significativa si $p < 0,05$

Para calcular la relación entre la memoria auditiva inmediata, demorada y de reconocimiento con el tamaño de la lesión, se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson, dado que las dos variables son cuantitativas. Luego se realiza la prueba de significancia.

Los índices de la memoria auditiva inmediata ($p=0,4100$), demorada ($p=0,8260$) y de reconocimiento ($p=0,9810$), no presentan una asociación estadísticamente significativa con el tamaño de la lesión ($p > 0,05$) (Tabla 26).

Tabla 26. Coeficiente de correlación de Pearson. Memoria auditiva inmediata y el tamaño de la lesión

Variable dependiente	Variable independiente	Coeficiente de correlación Pearson	Significancia p
Memoria auditiva inmediata	Tamaño de la lesión	-0,135	0,41
Memoria auditiva demorada	Tamaño de la lesión	-0,036	0,826
Memoria auditiva de reconocimiento	Tamaño de la lesión	0,004	0,981

Nota: (*) Significa que la prueba presentó alta significancia si $p < 0,01$ y (**) significativa si $p < 0,05$

6.4 Rendimientos mnésicos visual inmediatos, demorados y localización, lateralización y tamaño de la lesión.

a. La prueba de normalidad, permite comprobar que los rendimientos mnésicos de la memoria visual *inmediata* y *demorada* y sus respectivas *localizaciones* se distribuyen normalmente. La prueba de Levene evidencia la igualdad de varianzas para los rendimientos mnésicos de la memoria *visual inmediata* y *demorada*, lo que permite realizar pruebas paramétricas.

Entre la memoria *visual inmediata* y la *localización* de la lesión ($F_{(5,39)} = 1,483$; $p = 0,221$) no se encuentran diferencias estadísticamente significativas (Tabla 27).

Tabla 27. Anova Memoria visual inmediata y localización

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.*
Inter-grupos	2483,692	5	496,738	1,483	0,221
Intra-grupos	11392,208	34	335,065		
Total	13875,900	39			

* Significativa al nivel 0,05

Entre la memoria *visual demorada* y la *localización* de las lesiones no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($F_{(5,39)}=0,798$; $p=0,559$) (Tabla 28).

Tabla 28. Anova Memoria visual demorada y localización

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.*
Inter-grupos	659,785	5	131,957	,798	0,559
Intra-grupos	5621,715	34	165,345		
Total	6281,500	39			

* Significativa al nivel 0,05

La relación entre la *memoria visual inmediata y demorada* y la *localización* de las lesiones, se establece mediante el coeficiente de correlación ETHA, dado que una variable es cuantitativa y la otra es nominal. Posteriormente se realiza la prueba de significancia.

Se encuentra una relación altamente significativa entre memoria *visual (inmediata y demorada)* y la *localización* de las lesiones ($p < 0,01$) (Tabla 29).

Tabla 29. Coeficiente de correlación Etha. Memoria visual inmediata y localización de la lesión

Variable dependiente	Variable independiente	Coeficiente de correlación Etha	Significancia p
Memoria visual inmediata	Localización de la lesión	0,423	0,0065 *
Memoria visual demorada	Localización de la lesión	0,536	0,00036 *

Nota: (*) Significa que la prueba presentó alta significancia si $p < 0,01$ y (**) significativa si $p < 0,05$

b. Entre la memoria *visual inmediata y la lateralización* de la lesión no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($F_{(5,39)}=2,181$; $p=0,107$) (Tabla30).

Tabla 30. Anova Memoria visual inmediata y lateralización

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.*
Inter-grupos	2133,779	3	711,260	2,181	0,107
Intra-grupos	11742,121	36	326,170		
Total	13875,900	39			

* Significativa al nivel 0,05

Entre la memoria *visual demorada* y la *lateralización* de las lesiones, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($F_{(5,39)}=0,29$; $p=0,832$) (Tabla 31).

Tabla 31. Anova de un factor. Memoria visual demorada y lateralización

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.*
Inter-grupos	150,790	3	50,263	,290	0,832
Intra-grupos	6239,985	36	173,333		
Total	6390,775	39			

* Significativa al nivel 0,05

La relación entre la memoria visual inmediata, demorada con la lateralización de las lesiones, se calcula mediante el coeficiente de correlación ETHA, dado que una variable es cuantitativa y la otra es nominal. Posteriormente se realiza la prueba de significancia.

La memoria *visual inmediata* y la *lateralización* de la lesión tienen una relación estadísticamente significativa ($p=0,0123<0,05$).

Entre la memoria *visual demorada* y la *lateralización* de las lesiones no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) (Tabla 32).

Tabla 32. Coeficiente de correlación Etha. Memoria visual inmediata y lateralización de la lesión

Variable dependiente	Variable independiente	Coeficiente de correlación Etha	Significancia p
Memoria visual inmediata	Lateralización de la lesión	0,392	0,0123 **
Memoria visual demorada	Lateralización de la lesión	0,154	0,3428

Nota: (*) Significa que la prueba presentó alta significancia si $p < 0,01$ y (**) significativa si $p < 0,05$

c. Para valorar la relación entre *la memoria visual inmediata y demorada con el tamaño de las lesiones* se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson, dado que las dos variables son cuantitativas; posteriormente se realiza la prueba de significancia.

Entre la memoria *visual inmediata, demorada* y el *tamaño de las lesiones*, no se encuentra una relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) (Tabla 33).

Tabla 33. Coeficiente de correlación de Pearson. Memoria visual inmediata, demorada y tamaño de la lesión

Variable dependiente	Variable independiente	Coeficiente de correlación de Pearson	Significancia p
Memoria visual inmediata	Tamaño de la lesión	-0,07	0,6720
Memoria visual demorada	Tamaño de la lesión	-0,21	0,1940

Nota: (*) Significa que la prueba presentó alta significancia si $p < 0,01$ y (**) significativa si $p < 0,05$

Las relaciones entre las variables independientes-localización, lateralización y tamaño de las lesiones- con las alteraciones mnésicas, pone en evidencia que:

En los puntajes menores de la memoria auditiva inmediata (rango de 66-82), (46/52) para un total de lesiones =/+ 3 mm 78 lesiones), están localizadas en la zona periventricular y en el hemisferio derecho (tabla 34).

Tabla 34. Número de lesiones cerebrales según menor índice₁ de la Memoria auditiva inmediata por Localización y Lateralización

Localización	Lateralidad			Total
	Izquierdo	Derecho	Bilateral	
Lóbulo parietal		6		6
Zona periventricular	26	46		72
Total	26	52		78

Nota: Menor índice de memoria entre 66 y 82

En los puntajes menores de la memoria visual inmediata (rango de 66-82), la zona periventricular concentra 48/87 de un total de 101 lesiones y la lateralización en ambos hemisferios 53/100 de un total de 207 lesiones (Tabla 35).

Tabla 35. Número de lesiones cerebrales según menor índice₁ de la Memoria visual inmediata por Localización y Lateralización

Localización	Lateralidad			Total
	Izquierdo	Derecho	Bilateral	
Lóbulo frontal	12		33	45
Lóbulo parietal	27	16	14	57
Zona periventricular	48		53	101
Centro oval		4		4
Total	87	20	100	207

Nota: Menor índice de memoria entre 66 y 82

En los puntajes menores de la memoria auditiva demorada (rango de 66-82), la zona periventricular y el hemisferio izquierdo, concentra 17/24 lesiones. En los puntajes menores de la memoria visual inmediata (rango de 66-82) (Tabla 36).

Tabla 36. Número de lesiones cerebrales según menor índice_{1/} de la Memoria auditiva demorada por Localización y Lateralización

Localización	Lateralidad			Total
	Izquierdo	Derecho	Bilateral	
Zona periventricular	17		7	24
Total	17		7	24

Nota: Menor índice de memoria entre 66 y 82

Los puntajes mayores de la memoria visual demorada (rango de 131-145), se concentran 13/21 en el centro oval, bilateral, para un total de 31 lesiones (Tabla 37).

Tabla 37. Número de lesiones cerebrales según menor índice_{1/} de la Memoria visual demorada por Localización y Lateralización

Localización	Lateralidad			Total
	Izquierdo	Derecho	Bilateral	
Lóbulo parietal	27		8	35
Zona periventricular	19		7	26
Total	46		15	61

Nota: Menor índice de memoria entre 66 y 82

Los puntajes menores de la memoria de reconocimiento auditivo demorado (rango de 66-82), 44/57 de un total de 92 lesiones, se concentran en la zona periventricular bilateral (Tabla 38).

Tabla 38. Número de lesiones cerebrales según menor índice_{1/} de la Memoria de reconocimiento auditivo demorado por Localización y Lateralización

Localización	Lateralidad			Total
	Izquierdo	Derecho	Bilateral	
Lóbulo frontal	16		5	21
Lóbulo temporal			8	8
Zona periventricular	19		44	63
Total	35		57	92

Nota: Menor índice de memoria entre 66 y 82

En los más altos puntajes de las escalas de memoria (rango 131-145), la memoria auditiva inmediata concentra 13/21 lesiones =/+ 3 mm. en el centro oval, bilateral, para un total de 37 lesiones (Tabla 39).

Tabla 39. Número de lesiones cerebrales según mayor índice_{1/} de la Memoria auditiva inmediata por Localización y Lateralización Memoria auditiva Inmediata

Localización	Lateralidad			Total
	Izquierdo	Derecho	Bilateral	
Lóbulo frontal	16			16
Zona periventricular			8	8
Centro oval			13	13
Total	16		21	37

Nota: 1/Mayor índice de memoria entre 131-145

En los más altos puntajes de las escalas de memoria (rango 131-145), el índice de memoria visual inmediata concentra 10/10 lesiones =/+ 3 mm. en el lóbulo temporal izquierdo, para un total de 27 lesiones (Tabla 40).

Tabla 40. Número de lesiones cerebrales según mayor índice_{1/} de la Memoria visual inmediata por Localización y Lateralización

Localización	Lateralidad			Total
	Izquierdo	Derecho	Bilateral	
Lóbulo frontal			9	9
Lóbulo temporal	10			10
Zona periventricular			8	8
Total	10		17	27

Nota: 1/Mayor índice de memoria entre 131-145

En los más altos puntajes de las escalas de memoria (rango 131-145), la memoria auditiva demorada concentra 40/66 lesiones =/+ 3 mm. en la zona periventricular y bilateral, para un total de 113 (Tabla 41).

Tabla 41. Número de lesiones cerebrales según mayor índice_{1/} de la Memoria auditiva demorada por Localización y Lateralización

Localización	Lateralidad			Total
	Izquierdo	Derecho	Bilateral	
Lóbulo frontal		6		6
Lóbulo temporal			13	13
Zona periventricular	32	9	40	81
Centro oval			13	13
Total	32	15	66	113

Nota: Mayor índice de memoria entre 131-145

En los más altos puntajes de las escalas de memoria (rango 131-145), la memoria visual demorada, concentra 13/21 para un total de 31 lesiones, en el centro oval, bilateral (Tabla 42).

Tabla 42. Número de lesiones cerebrales según mayor índice_{1/} de la Memoria visual demorada por Localización y Lateralización

Localización	Lateralidad			Total
	Izquierdo	Derecho	Bilateral	
Lóbulo temporal	10			10
Zona periventricular			8	8
Centro oval			13	13
Total	10	0	21	31

Nota: 1/Mayor índice de memoria entre 131-145

En los más altos puntajes de las escalas de memoria (rango 131-145), la memoria de reconocimiento auditivo demorado, concentra 33/73 lesiones en el lóbulo frontal y en ambos hemisferios, para un total de 79 lesiones (Tabla 43).

Tabla 43. Número de lesiones cerebrales según mayor índice_{1/} de la Memoria de reconocimiento auditivo demorado por Localización y Lateralización

Localización	Lateralidad			Total
	Izquierdo	Derecho	Bilateral	
Lóbulo frontal		6	33	39
Lóbulo temporal			13	13
Zona periventricular			8	8
Centro oval			19	19
Total		6	73	79

Nota: 1/Mayor índice de memoria entre 131-145

La memoria auditiva inmediata, en los puntajes más bajos (66-82 y 83-98) se concentran 21/37 de las lesiones de 3mm a más de 17 mm (Tabla 44).

**Tabla 44. Número de lesiones según tamaño por rango del índice de memoria:
Memoria auditiva inmediata.**

Tamaño de la lesión (mm)	Rango					Total
	66-82	83-98	99-114	115-130	131-145	
De 3 a menos de 9	1	5	2	4		12
9 a menos de 13	4	5	4		2	15
13 a menos de 17	1	4	2	1	1	9
Más de 17	1					1
Total	7	14	8	5	3	37

La memoria visual inmediata, en los puntajes más bajos (66-82 y 83-98) se concentran 24/37 de las lesiones de 3mm a más de 17 mm y 13/37 tienen un comportamiento mnésico normal (Tabla 45).

**Tabla 45. Número de lesiones según tamaño por rango del índice de memoria:
Memoria visual inmediata.**

Tamaño de la lesión (mm)	Rango					Total
	66-82	83-98	99-114	115-130	131-145	
De 3 a menos de 9	4	4	3	1		12
9 a menos de 13	4	6	3	2		15
13 a menos de 17	5		4			9
Más de 17	1					1
Total	14	10	10	3		37

La memoria auditiva inmediata, en los puntajes más bajos (66-82 y 83-98) se concentran 13/37 de las lesiones de 3mm a más de 17 mm y 24/37 tienen un desempeño mnésico normal (Tabla 46).

**Tabla 46. Número de lesiones según tamaño por rango del índice de memoria:
Memoria auditiva demorada.**

Tamaño de la lesión (mm)	Rango					Total
	66-82	83-98	99-114	115-130	131-145	
De 3 a menos de 9		3	6	3		12
9 a menos de 13	2	4	6	3		15
13 a menos de 17		3	3	3		9
Más de 17		1				1
Total	2	11	15	9		37

La memoria visual demorada, en los puntajes más bajos (66-82 y 83-98) se concentran 24/37 de las lesiones de 3mm a más de 17 mm y 13/37 tienen un desempeño mnésico normal (Tabla 47).

**Tabla 47. Número de lesiones según tamaño por rango del índice de memoria:
Memoria visual demorada.**

Tamaño de la lesión (mm)	Rango					Total
	66-82	83-98	99-114	115-130	131-145	
De 3 a menos de 9	2	6	4			12
9 a menos de 13	1	9	2	3		15
13 a menos de 17	1	4	4			9
Más de 17		1				1
Total	4	20	10	3		37

La memoria auditiva inmediata, en los puntajes más bajos (66-82 y 83-98) se concentra 21/37 de las lesiones de 3mm a más de 17 mm (Tabla 48).

**Tabla 48. Número de lesiones según tamaño por rango del índice de memoria:
Memoria de reconocimiento auditivo demorado**

Tamaño de la lesión (mm)	Rango					Total
	66-82	83-98	99-114	115-130	131-145	
De 3 a menos de 9	2	6	4			12
9 a menos de 13	2	7	3	3		15
13 a menos de 17	1	2	5	1		9
Más de 17		1				1
Total	7	14	10	6		37

CAPITULO 7: DISCUSIÓN

7. Discusión

El *primer objetivo*: estudiar los rendimientos en memoria auditiva inmediata, demorada y en tareas de reconocimiento, en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante (EMRR) y compararlos con los rendimientos obtenidos por sujetos sin deterioro cognitivo de características sociodemográficas similares. Este objetivo se operacionaliza mediante las hipótesis y los objetivos específicos que plantean que: los pacientes con EMRR tienen rendimientos mnésicos auditivos en la evocación inmediata inferiores (hipótesis 1), de la misma manera que en la evocación demorada (hipótesis 2) y en tareas de reconocimiento (hipótesis 3), a los obtenidos por los sujetos del grupo de comparación. En relación a los rendimientos mnésicos visuales en la evocación inmediata (hipótesis 4) y en la evocación demorada (hipótesis 5), se da el mismo comportamiento; es decir, los rendimientos son menores que el de los sujetos del grupo de comparación.

Venken et al. (2010) y Villalpando, Shamah-Levy, Rojas y Aguilar-Salinas (2010), hablan de las alteraciones emocionales y deterioro intelectual. Señalan que cuando se presentan las crisis o brotes en la EMRR, las personas manifiestan dolor, fatiga - considerada, como uno de los síntomas que más afectan la autonomía del paciente y trastornos cognitivos, los cuales impactan no sólo en la velocidad de procesamiento de los pacientes sino también las funciones ejecutivas, que se hacen más graves conforme avanza la enfermedad. Como lo señalan Bruno et al. (2017), los síntomas anímicos se relacionan con déficits atencionales y con fallas en múltiples tareas.

Leavitt et al. (2014), destacan las consecuencias de los déficit en la memoria que conllevan consecuencias negativas para la calidad de vida de los pacientes.

Durante la evaluación del grupo de estudio se observa la dificultad que presentan los pacientes para atender las indicaciones de las subescalas utilizadas y por ende, para seleccionar y almacenar la información. En tal sentido, se puede deducir que en la base de las dificultades básicas hay un problema de atención, de lentitud en el procesamiento cognitivo y de influencia de los estados emocionales que se asocia al curso de la

enfermedad. Autores como Bakshi (2003); Freal, Kraft y Coryell (1984); Hanken, Eling y Hidebrant (2014); Homorodean, Leucuta y Perju (2016); Howard et al. (2016); Nogales-Gaete et al. (2014); Villalpando et al. (2010), afirman que cuando se presentan las crisis o brotes en la EMRR, las personas enfermas manifiestan dolor, fatiga -considerada, como uno de los síntomas más incapacitantes- y trastornos cognitivos, que se hacen más graves conforme avanza la enfermedad; sin embargo, en el caso del presente estudio realizado en pacientes EMRR, hasta 8 años de evolución de la enfermedad, las dificultades mnésicas están presentes, a pesar de que en el momento de la evaluación, están libres de crisis. Mestas et al. (2012); Migliore et al. (2017); Moccia et al. (2016); Panou et al. (2009), coinciden –a partir de sus investigaciones- que estas alteraciones se producen a partir de las fases tempranas de la EMRR y no sólo en los casos de EMSP.

Con el advenimiento del desarrollo tecnológico en la RMI, se ha podido esclarecer el ligamen que existe entre los deficit cognitivos, específicamente las alteraciones de la memoria y la forma en que se localizan las lesiones desmielinizantes, su tamaño y en el lado del cerebro en que se encuentran, aspectos centrales para dar salida al segundo objetivo del presente estudio.

El segundo objetivo: Estudiar si los rendimientos mnésicos auditivos y visuales, están relacionados con: la localización de las lesiones desmielinizantes (lóbulo frontal, lóbulo temporal, lóbulo parietal, lóbulo occipital, zona periventricular y centro oval); la lateralización (hemisferio derecho, hemisferio izquierdo o ambos hemisferios) y el tamaño de las lesiones de ± 3 mm., se cumple parcialmente.

La hipótesis 6 acerca de que los rendimientos mnésicos auditivos (inmediatos, demorados y en tareas de reconocimiento), se relaciona con la localización de la lesión (lóbulo frontal, lóbulo temporal, lóbulo parietal, lóbulo occipital, zona periventricular y centro oval), se cumple parcialmente. La memoria auditiva demorada, es la única variable dependiente que tiene una asociación estadísticamente significativa, al compararla con la localización de las lesiones, siendo la zona periventricular bilateral las más frecuentes.

Houtchens et al. (2012), afirman que la localización y el tamaño de las lesiones tienen que ver con el deterioro cognitivo, pero no hablan de los déficit mnésicos ni de las localizaciones más representativas. Drake, Carrá, Allegri (2006); Filli et al. (2012), afirman que el curso de la enfermedad afecta de manera diferencial el funcionamiento de la memoria en la EM, específicamente en la EMRR, debido a los procesos neurobiológicos que marcan diferencias entre este tipo y la EMSP (inflamación y degeneración neural respectivamente), Específicamente, de la asociación entre memoria auditiva demorada y la localización de las lesiones desmielinizantes en la zona periventricular bilateral, no hay referencias de estudios similares.

La hipótesis 7 acerca de que los rendimientos mnésicos auditivos (inmediatos, demorados y en tareas de reconocimiento), se relaciona con la lateralización de las lesiones desmielinizantes, (hemisferio derecho, hemisferio izquierdo, o ambos hemisferios), evidenciadas en las imágenes de la RM y la hipótesis 8 que establece la relación con el tamaño de las lesiones de $\approx \pm 3\text{mm.}$, no se cumplen. La memoria visual inmediata y demorada, tienen una asociación altamente significativa al compararla con el lugar en que se localizan las lesiones (lóbulo frontal, lóbulo temporal, lóbulo parietal, lóbulo occipital, zona periventricular y centro oval), siendo la zona periventricular, bilateral las más importante para la memoria visual inmediata y el centro oval y la ubicación bilateral para la memoria visual demorada, por lo que la hipótesis 9 se cumple.

Los rendimientos mnésicos visuales inmediatos tienen una asociación significativa con la lateralización izquierda de las lesiones, no así los demorados, por lo que la hipótesis 10 se cumple parcialmente. Al compararlos con el tamaño de la lesión *ninguno se asocia estadísticamente*, por lo que la hipótesis 11 no se cumple.

En la bibliografía que respalda este trabajo, hay pocos antecedentes de estudios similares al de la presente investigación, a pesar de que desde muy temprano se reconoce la importancia de hacer este tipo de estudios Amato et al. (2004); Shultheis y Mourant (2001), destacan la importancia de la realización de investigaciones que relacionen los hallazgos de

las RM y RMF, con los déficits cognitivos identificados por las evaluaciones neuropsicológicas. Hulst et al. (2015), concluyen que no está claro cuáles cambios cerebrales subyacen en el deterioro cognitivo de los pacientes con EM; sin embargo, Patti et al. (2015), afirman que el daño focal de la materia gris es el predictor más relevante de las alteraciones cognitivas a largo plazo, sin embargo esta observación no es concluyente.

El más cercano a la temática de esta investigación, es el trabajo realizado por Wybrecht et al. (2017), quienes concluyen que las lesiones en T2 ubicadas en la RM en los lóbulos frontales, parietales y temporales, se asocian con las alteraciones cognitivas en las primeras etapas de la EMRR. Sin embargo, no se refieren específicamente a los déficits mnésicos, como lo hace la presente investigación, que identifica una asociación altamente significativa de los bajos rendimientos en la memoria visual y localización de las lesiones: la zona periventricular bilateral para la memoria visual inmediata y el centro oval bilateral para la memoria demorada.

Los diferentes esfuerzos realizados por los investigadores en distintos países, usan métodos distintos y las evaluaciones neuropsicológicas no siempre utilizan las mismas pruebas, además de que no están estandarizadas para los países donde se realizan los estudios.

Esto constituye una limitación para generalizar conclusiones. Ejemplos de estos estudios son: Cruz Gómez et al. (2016); Dagenais et al. (2016); Guttman et al. (2016); Hulst et al. (2015); Marasescu et al. (2016); Razzaz et al. (2017); Sánchez et al. (2008); Sarica et al. (2015); Sumowski et al. (2010); Sumowski et al. (2015); Zivadinov et al. (2001).

En este estudio no se encuentra una asociación entre los déficits mnésicos y las lesiones localizadas en el lóbulo frontal, resultado contrario a la conclusión de De Noreña y De la Vega (2007), sobre los déficits mnésicos comunes y persistentes, que se relacionan con el daño frontal.

A pesar de esta limitación, este estudio tiene importantes hallazgos, pero adolece del mismo problema de los esfuerzos de investigadores de otras latitudes, cuyos resultados no son comparables, ni generalizables. El uso de distintas metodologías, el empleo de pruebas neuropsicológicas no estandarizadas y/o distintas, el tipo de IMR disponible, impiden la comparación.

Este primer esfuerzo investigativo que toma en cuenta los resultados de las IMR y la evaluación neuropsicológica de las alteraciones de la memoria, realizado en Costa Rica, específicamente en los pacientes del Servicio de Neurología del Departamento de Neurociencias, del H.C.G, constituye un primer aporte al conocimiento de una problemática tan compleja como es, el abordaje integral de los pacientes con EMRR.

CAPÍTULO 8. CONCLUSIONES

8. Conclusiones

Memoria auditiva

- Los pacientes con EMRR, presentan rendimientos mnésicos auditivos en la **evocación inmediata y demorada**, por debajo de lo esperado, en comparación con sujetos sin EM de características sociodemográficas similares.
- Los **rendimientos en tareas de reconocimiento mnésico auditivo**, en pacientes con EMRR se encuentran por debajo de lo esperado, en comparación con sujetos sin EM de características sociodemográficas similares.

Memoria visual

- Los pacientes con EMRR presentan rendimientos mnésicos visuales en la **evocación inmediata** por debajo de lo esperado, en comparación con sujetos sin EM de características sociodemográficas similares.
- Los pacientes con EMRR, tienen rendimientos mnésicos visuales en la **evocación demorada** por debajo de lo esperado, en comparación con sujetos sin EM de características sociodemográficas similares.

Rendimientos mnésicos y RM

- Los pacientes con EMRR presentan rendimientos en la **memoria auditiva inmediata** que no se relacionan con la localización de las lesiones (lóbulo frontal, lóbulo temporal, lóbulo parietal y lóbulo occipital; zona periventricular, centro oval).
- Los rendimientos **mnésico auditivos demorados**, están relacionados con la localización de las lesiones (lóbulo frontal, lóbulo temporal, lóbulo parietal y lóbulo occipital; zona periventricular, centro oval), en pacientes con EMRR.

- Los rendimientos en tareas de **reconocimiento mnésico auditivo**, no están relacionados con la localización de las lesiones (lóbulo frontal, lóbulo temporal, lóbulo parietal y lóbulo occipital; zona periventricular, centro oval), en pacientes con EMRR.
- No existe relación entre los rendimientos **mnésicos auditivos inmediatos/demorados** y la lateralización cerebral de las lesiones en pacientes con EMRR.
- No existe relación entre los rendimientos **en tareas de reconocimiento mnésico auditivo** y la lateralización cerebral de las lesiones en pacientes con EMRR.
- Existe relación entre los rendimientos **mnésico visuales inmediatos** y la lateralización de las lesiones cerebrales en pacientes con EMRR.
- No existe relación entre los rendimientos **mnésico visuales demorados** y la lateralización de las lesiones cerebrales en pacientes con EMRR.
- Los rendimientos **mnésicos auditivos y visuales, inmediatos y demorados** no están relacionados con el tamaño de la lesión en pacientes con EMRR.

Limitaciones y Futuras Investigaciones

Es importante desarrollar estudios comparativos del funcionamiento mnésico auditivo y visual de los sujetos EMRR y de los otros tipos de EM: esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP), esclerosis múltiple primariamente progresiva (EMPP) y esclerosis múltiple progresiva recurrente (EMPR), utilizando las mismas escalas neuropsicológicas, que asocien los hallazgos de las IRM o de las IRMF.

Realizar estudios de los rendimientos mnésicos auditivos y visuales en pacientes con distintos tipos de EM, tratados con diferentes medicamentos y compararlos con los hallazgos de las IRM.

Evaluar las funciones mnésicas en pacientes con los diferentes tipos de EM y diseñar protocolos de rehabilitación de estas funciones a partir de los resultados.

El Departamento de Neurociencias del H. C. G., debe generar investigaciones de equipo, en la medida de lo posible interdisciplinario, con el propósito de sistematizar la información acumulada de una rica experiencia de atención de las enfermedades neurológicas como es el caso de la EM con EMRR con EMSP con EMPP y la EMPR en forma particular, que permanecen invisibilizadas en los expedientes médicos de los pacientes y en los archivos del hospital.

REFERENCIAS

Referencias

- Abad, P., Nogales-Gaete, J., Rivera, V., Cristiano, E. y Hamuy, F., Oehninger, C.,...Tenenbaum, S. (2012). Documento de consenso de LACTRIMS para el tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple y sus variantes clínicas. *Revista de Neurología*, 55(12), 737-748.
- Absinta, M., Sati, P., & Reich, D. S. (2016). Advanced MRI and staging of multiple sclerosis lesions. *Nature Reviews Neurology*, 12(6), 358-368. doi: 10.1038/nrneurol.2016.59
- Acosta, L. (2015). La memoria como ente regulador del comportamiento humano. *Revista TEMAS*, 3(9), 209-216. doi:10.15332/rt.v3i9.1370
- Adler, G., & Lembach, Y. (2015). Memory and selective attention in multiple sclerosis: cross-sectional computer-based assessment in a large outpatient sample. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 265, 439-443. doi: 10.1007/s0040
- Albalawi, Y. M., Alhunbusi, S. S., Alsudayri, M. S., Al-Bati, N. A., Khalid, A. H. O., Alfallaj, T. H. y Almutari, A. M. (2017). Options for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 69(3), 2093-2099. doi:10.12816/0041065
- Amato, M. P., Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis. A Reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology*, 58, 1602-1606. doi:10.1001/archneur.58.10.1602
- Arango - Lasprilla, J. C., DeLuca, J. y Chiaravalloti. (2007). El perfil neuropsicológico en la EM. *Psicothema*, 19(1), 1-6. Recuperado de <http://www.redalyc.org/pdf/727/72719101.pdf>

- Arbizú, T., Arroyo, R., Casanova, B., Fernández, O., Izquierdo, G. y Montalbán, X. (2008). Esclerosis múltiple: detección y tratamiento precoz. La vía para una mejor calidad de vida del enfermo. *Revisión Farmacoterapéutica* (9), 3-8.
- Allegri y Harris. (2001). La corteza prefrontal en los mecanismos atencionales y la memoria. *Revista Neurología*, 32(5), 449-454.
- Ardila, A. (2005). Las afasias. Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias Sociales y Humanidades.
- Ardila, A y Ostrosky, F. (2012). Guía para el diagnóstico neuropsicológico. *Instituto de Neurociencias Aplicadas, Neurohealth*. México.
- Arnett, P. y Forn, C. (2007). Evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple. *Revista Neurología*, 44(3), 166-172.
- Atlas of Multiple Sclerosis. (2013). *Multiple Sclerosis International Federation*. Recuperado de <http://www.atlasofms.org/>
- Retrieved from <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=785665>
- Baddeley, A. (1988). Working memory. *Science Direct*, 321, (2-3), 167-173. doi:10.1016/S0764-4469(97)89817-4
- Baddeley, A. (1990). *Human memory. Theory and practice* (Edición revisada, 1997). Hove, U.K.: Psychology Press.
- Baddeley, A. (1992). Working Memory. *Science*, 255 (5044), 556-559 doi:10.1126/science.1736359
- Baddeley, A. (1999). *Memoria Humana Teoría y Práctica*. Madrid: McGraw-Hill.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 829-839. doi: 10.1038/nm1201

-
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). The psychology of learning and motivation: recent advances in learning and motivation. Academic Press, *Elsevier*, 8, ii. doi:10.1016/s0079-7421(08)60447-8
- Bagert, B., Camplair, P., & Bourdette, D. (2002). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *CNS drugs*, 16(7), 445-455. doi:0.2165/00023210-200216070-00002
- Blázquez-Alisente, J. L. B., González-Rodríguez, N. Paúl-Lapedriza. (2011). Evaluación neuropsicológica. En Tirapu-Ustárrroz, J., Ríos-Lago, M., Maestú-Unturbe, F, eds. *Manual de Neuropsicología*. 2ed. (pp.3-56) Barcelona: Viguerapp.
- Ballesteros Jiménez, S. (1992). *Psicología general (vol.1). Atención y percepción*. Madrid: Universidad Nacional de Educación a Distancia.
- Ballesteros, S. (1999). Memoria humana: Investigación y teoría. *Psichotema*, 11(4), 705-723. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=72711401>
- Bakshi, R. (2003). Fatiga asociada con la esclerosis múltiple: diagnóstico, impacto y tratamiento. *Multiple Sclerosis*, 9, 29-27. doi:10.1191/1352458503ms904oa
- Barroso, J., Nieto, A., Wollman, T y Hernández, M. A. (2000). Evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 30(10), 985-988.
- Batista Stasiuk, M., Llorens Bermúdez, M. y Ponce de León Balparda, R. (2000). Síndrome de Wernicke-Korsakoff. *Archivos de Medicina Interna (Montevideo)*, 22(4), 159-163.
- Benedict, R. H., Morrow, S. A., Guttman, B. W., Cookfair, D., & Schretlen, D. J. (2010). Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16 (5), 829-835. doi:10.1017/1355617710000688
- Bertrando-Cortés, B., Villamil-Osorio, L., Carrera-Pineda, R., Martínez-Cortés, C. y Guerrero-Cantera, J. (2016). Características clínicas y demográficas de pacientes

-
- con esclerosis múltiple. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 54(S2), 186-190.
- Bobholz, J. A., & Rao, S. M. (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Neurology*, 16(3), 283-288. doi:10.1097/01.wco.0000073928.19076.84
- Brand, M., & Markowitsch, H. J. (2005). Amnesia I: clinical and anatomical issues. *Patient-Based Approaches to Cognitive Neuroscience*, 2nd ed. MIT Press, Cambridge, MA, 289-301.
- Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C., Tremlet, H., Baker, C., Taylor, B., ... Thompson, A. (2014). Atlas of Multiple Sclerosis: A growing with global problem with widespread inequity. *American Academy of Neurology*, 83(11), 1022-1024. doi:10.1212/WNL.0000000000000768
- Brooks, D., & Halliday, G. M. (2009). Intralaminar nuclei of the thalamus in Lewy body diseases. *Brain Research Bulletin*, 78, 97-104. doi:10.1016/j.brainresbull.2008.08.014
- Bruno, D., Cassara, F., Sinay, V., Torralva, T., Manes, F., & Roca, M. (2017). Impact of fatigue and mood symptoms on cognitive functioning in patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Argentina Neurology*, 9(1), 19-26. doi:10.1016/j.neuarg.2016.09.002
- Calabrese, P. (2006). Neuropsicología de la esclerosis múltiple. *Journal of Neurology*, 253(1), 10-15. doi:10.1007/s00415-006-1103-1
- Carrera, E., & Bogouslavsky, J. (2006). The thalamus and behavior: Affects and anatomically distinct strokes. *Neurology*, 66, 1817-1823. doi:10.1212/01.wnl.0000219679.95223.4c

-
- Carrillo-Mora, P. (2010). Sistemas de memoria: reseña histórica, clasificación y conceptos actuales. Primera parte: Historia, taxonomía de la memoria, sistemas de memoria de largo plazo: la memoria semántica. *Salud Mental*, 33(1), 85-93.
- Carrillo-Mora, P. (2010). Sistemas de memoria: reseña histórica, clasificación y conceptos actuales. Segunda parte: sistemas de memoria de largo plazo: la memoria episódica, sistemas de memoria no declarativa y memoria de trabajo *Salud Mental*, 33(2), 197-205.
- Carrol, M., Gates, R. & Roldan, F. (1984). Memory impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 22(3), 297-302. doi:10.1016/0028-3932(84)90076-9
- Casanova, J. R., Nishimura, M. y Swann, J. W. (2014). The effects of early life seizures on hippocampal dendrite development and later life learning and memory. *Brain Research Bulletin*, 103, 39-48. doi:10.1016/j.brainresbull.2013-10-004
- Catani, M., Dell'Acqua, F., Bizzi, A., Forkel, S.A., Williams, S. C., Simmons, A., Murphy, D. G. (2012). Beyond cortical localization in clinico-anatomical correlation. *Cortex*, 48(10), 1262-1287. doi:10.1016/j.cortex.2012.07.001
- Catani, M., Dell'Acqua, F., Vergani, F., Malik, F., Hodge, H., Roy, P., de Schotten, M. T. (2012). Short frontal lobe connections of the human brain. *Cortex*, 48(2), 273-291. doi:10.1016/j.cortex.2011.12.001
- Cermak, L. S., & O'Connors, M. (1983). The anterograde and retrograde retrieval ability of patient with amnesia due to encephalitis. *Neuropsychology*, 21, 213-34. doi:10.1016/0028-3932(83)90039-8
- Chapi, J. L. (2016). Desarrollo histórico del estudio neuropsicológico de la memoria. *Revista de Psicología*, 18(1), 174-186. doi:10.18050/revpsi.v18n1a7.2016
- Charcot, J. M. (1877). *Lectures on the diseases of the nervous system delivered at the Salpêtrière*. London. New Sydenham Society.

-
- Chiaravalloti, N. D, y DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1139-1151. doi:10.1016/S1474-4422(08)70259-X
- CIE-10 (1992). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic criteria for research*. Barcelona: Masson.
- Cob-Calvo, A., Bau, L., Matas, E., Romero, L., Mañé, M. A., Martínez, S., ... Yélamos, S. M (2015). Effectiveness of Natalizumab in patients with highly active relapsing remitting multiple sclerosis. *European Neurology*, 73, (3-4), 220-229. doi:10.1159/000375371
- Cohen, J. A., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H.P., Khatri, B. O., Montalbán, X y Tiel-Wilck, K. (2010). Oral Fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 362(5), 402-415. doi:10.1056/NEJMoa0907839
- Coles, A. (2009). Multiple sclerosis. The bare essentials. *Practical Neurology*, 9(2), 118-126. doi:10.1136/j nnp.2008.171132.
- Cordovez, M., Galvez, M., Rojas, G., Bravo, C. y Cerda, A. (2013). Uso de volumetría y carga lesional en el seguimiento de pacientes con esclerosis múltiple. Experiencia local y revisión de la literatura. *Revista Chilena de Radiología*, 19(4), 156-164. doi:10.4067/S0717-93082013000400004
- Costa, A., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2011). Prospective memory impairment in mild cognitive impairment: An analytical review. *Neuropsychology Review*, 21(4), 390-404. doi:10.1007/s11065-011-9172-z
- Coveñas, R., Mangas, A., Duleu, S., Castro, F., Merchán, M., & Geffard, M. (2011). Immunopathology and immunomodulation in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. En M. Geffard. (ed.), *Multiple sclerosis: A New Paradigm*. Chapter IV(pp.69-131). Estados Unidos: Nova Science Publishers.

-
- Cruz-Gómez, Á. J., Belenguer-Benavides, A., Martínez-Bronchal, B., Fittipaldi-Márquez, M. S y Forn, C. (2016). Cambios estructurales y funcionales del hipocampo en pacientes con esclerosis múltiple y su relación con procesos de memoria. *Revista de Neurología*, 62(1), 6-12.
- Cuevas- García, C (2017). Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales. *Revista Alergia de México*, 64(1), 76-86.
- Chang, E. P., Ruíz, O. P. y Siverio , H. E. P. (2004). Psicosis de Korsakoff inducida por el alcohol. *Medicentro Electrónico*, 8(4).
- Dagenais, E., Rouleau, I., Tremblay, A., Demers, M., Roger, E., Jobin, C., ... Duquette, P. (2016). Role of executive functions in prospective memory in multiple sclerosis: Impact of the strength of cue-action association. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38(1), 127-140. doi: 10.1080/13803395.2015.1091063
- Dagenais, E., Rouleau, I., Tremblay, A., Demers, M., Roger, E., Jobin, C., ... Duquette, P. (2016). Prospective memory in multiple sclerosis: The impact of cue distinctiveness and executive functioning. *Brain and Cognition*, 109, 66-74. doi:10.1016/j.band.2016.07.011
- Dawson, S. B y Trapp, R. G. (1999). *Bioestadística médica* (2ª. Ed). México: El Manual Moderno.
- De Castro, P., Aranguren, A., Arteche, E. y Otano, M. (2002). Deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 25(2), 167-168.
- Deloire, M. S. A., Salort, E., Bonnet, M., Arimone, Y., Boudineau, M., Amieva, H., ... Petry, K.G. (2005). Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(4), 519-526. doi:10.1136/jnnp.2004.045872

-
- De Guise, E. (2010). Amnesia. I Enciclopedia Internacional Multilingue de la Rehabilitación, (22), 1-5. [http:// cirrie.buffalo.edu/ encyclopedia/es/article/22/](http://cirrie.buffalo.edu/encyclopedia/es/article/22/)
- DeLuca, J., Barbieri-Berger, S., & Jonson, S. (1994). The nature of memory impairments in múltiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(2), 183-189. doi:10.1080/01688639408402629
- DeLuca, J., Gaudini, F. A., Diamond, B. J., Christodoulou, C., & Engel, R. A. (1998). Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(3), 376-390. doi:10.1076/jcen.20.3.376.819
- DeLuca, J., Gordon, J., & Chelune, D. S. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Neurology Regeneration Research* 26(4), 550-562. doi:10.1080/13803390490496641
- De Noreña, D. y De la Vega, I. (2007). Alteraciones de memoria en el daño cerebral frontal. *Acción Psicológica*, 4(3), 73-85.
- De Vega, M. (1988). *Introducción a la Psicología Cognitiva*. Madrid: Alianza.
- Demaree, H., Gaudino, E., Deluca, J., & Ricker, J. (2000). Learning impairment is associated with recall ability in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(6), 865-873. doi:10.1076/jcen.22.6.865.961
- Díez, B. S. y Carretero, M. (1990). Aprendizaje, memoria y procesamiento de la información: la Psicología Cognitiva de la Instrucción. En *Desarrollo Psicológico y Educación*. Vol 2 (pp. 141-159).
- Domínguez, R., Morales, M., Rossiere, N. L., Olán, T. y Gutiérrez, J. L. (2012). Esclerosis múltiple: revisión de literatura médica. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 55(5), 26-35 Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2012/un125e.pdf>

-
- Drake, M., Carrá, M. y Allegri, R. (2001). Evaluación de memoria en esclerosis múltiple. *Revista Neurológica Argentina*, 26(3), 108-112.
- Drake, M., Carrá, A., Allegri, R., & Luetic, G. (2006). Differential patterns of memory performance in relapsing, remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology India*, 54(4), 370-376. doi:10.4103/0028-3886.28108
- Dudai, Y. (2002). Molecular bases of long-term memories: a question of persistence. *Sciences Direct*, 12(2), 211-216. doi.org/10.1016/S0959-4388 (02)00305-7
- Dudai, Y. (2004). Memory from A to Z keywords, concepts and beyond. New York: Oxford University Press.
- Duque, P., Ibañez, J., Del Barco, A., Sepulcre, J., De Ramón, E. y Fernández. (2012). Normalización y validación de la batería neuropsicológica breve como test neuropsicológico de referencia en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 54, 263-70.
- Ebbinghaus, H. (1885). *Memory: A contribution to experimental psychology*. New York: Columbia University.
- Ebbinghaus, H. (2013). Memoria: Una contribución a la psicología experimental. *Anales de Neurociencias*, 20(4), 155-156. doi:10.5214/ans.0972.7531.200408
- Eliassen, J. C., Souza, T., & Janes, J. N. (2001). Human brain activation accompanying explicit directed movement sequence learning. *Experimental Brain Research*, 141, 269-280. doi:10.1007/S002210100822
- Ernst, A., Noblet, V., Denkova, E., Blanc, F., de Seze, J., Gounot, D., & Manning, L. (2015). Functional cerebral changes in multiple sclerosis patients during an autobiographical memory test. *Memory*, 23(8), 1123-1139. doi: 10.1080/09658211.2014.955805

-
- Estévez, A., García, C. y Barraquer, L. (2000). Los lóbulos frontales: el cerebro ejecutivo. *Revista de Neurología*, 31(6), 566-577.
- Etchepareborda, M. C. y Abad, L. (2005). Memoria de trabajo en los procesos básicos del aprendizaje. *Revista de Neurología* 40(1) 79-83.
- Exner, C., Weniger, G., & Irle, E., (2001). Implicit and explicit memory after focal thalamic lesions. *Neurology*, 57, 2054-2063. doi:10.1212/WNL.57.11.2054
- Fauci, A. S., & Morens, D. M. (2012). The perpetual challenge of infectious diseases. *New England Journal of Medicine*, 366(5), 454-461. doi:10.1056/NEJMra1108296
- Flores, L., Gabriel-Ortiz, G., Pacheco-Moisés, F. P., Bitzer-Quintero, O. K. y Quintero (2015). Mecanismos patogénicos en el desarrollo de la esclerosis múltiple: ambiente, genes, sistema inmune y estrés oxidativo. *Investigación Clínica*, 56(2), 201-214.
- Fernández, O. y Fernández, V. (2005). *Esclerosis múltiple* (2 ed.). España: McGraw-Hill España.
- Fernández, O., Fernández, V. E. y Guerrero, M. (2011). *Esclerosis múltiple*. Madrid: *Momentos Medico Iberoamericano, S. L.*
- Fernández, O., Fernández, V. E. y Guerrero, M. (2015). Esclerosis múltiple. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(77),4601-4609. doi: 10.1016/j.med.2015.04.001
- Fernández-Fernández, O., Álvarez-Cermeño, J. C., Arbizu-Urdiain, T., Arroyo-González, R., Arnal-García, C., Casanova-Estruch, B. y Montalban, X. (2012). Revisión de las novedades presentadas en el 27 Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en EM (ECTRIMS) (1). *Revista de Neurología*, 54(12), 734-749.

-
- Fernández, O., Arnal-García, C., Arroyo-González, R., Brieva, L., Calles-Hernández, M. C., Casanova, B., ... Izquierdo (2013). Review of the novelties presented at the 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in multiple Sclerosis (Electrims)(I). *Revista de Neurología*, 57(5), 217-229.
- Fernández, O., Alvarez-Cermeño, J. C., Arnal-García, C., Arroyo-González, R., Brieva, L., Calles-Hernández, M. C., ... Montalbán, X. (2014). Review of the novelties presented at the 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (II). *Revista de Neurología*, 57(5), 217-229.
- Fernández, O., Martín, R., Rovira, A., Llufrin, S., Vidal-Jordan, A., Fernández-Sánchez, V. E., ... Montalban, X. (2014). Bio markers in multiple sclerosis: an update for 2014. *Revista de Neurología*, 58(12), 553-570.
- Fernández, O., Fernández., V. E. y Guerrero, M. (2015). Tratamiento de la esclerosis múltiple. *Medicina-Programa de Formación Médica*, 11(77), 4622-4633.
- Fernández-Muñoz, J. J., Morón-Verdasco, A., Cigarán-Méndez, M., Muñoz,-Hellín E., Pérez-de -Heredia-Torres, M. y Fernández-de-las-Peña, C. (2015). Disability, quality of, calidad life, personality, cognitive and psychological variables associated with fatigue in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurológica Scandinávica*, 132(2), 118-124. doi:10.1111/ane.12370
- Ferrari, P.F., Rozzi, S., & Fogassi, L. (2005). Mirror neurons responding to observation of actions made with tools monkey ventral premotor cortex. *Journal Cognitive Neuroscience*, 17, 212-226. doi:10.1162/0898929053124910
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6

-
- Freal, J. E., Kraft, G. H. y Coryell J. K. (1984). Fatiga sintomática en la esclerosis múltiple. *Archivos de Medicina Física y Rehabilitación*, 63(3), 135-138.
- Friese, M. A., Shatting, B. y Fugger, L. (2014). Mecanismos de neurodegeneración y disfunción axonal en la esclerosis múltiple. *Nature Revista de Neurología* 10, 225-238.
- Fisher, E., Nakamura, K., Lee, J. C., Usted, X., Sperling, B. y Radico, R. A. (2016). Effect of intramuscular interferon beta-1a on gray matter atrophy in relapsing–remitting multiple sclerosis: A retrospective analysis. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(5), 668-676. doi : 10.1177 / 1352458515599072
- Filli, L., Hofstetter, L., Kuster, P., Traud, S., Mueller-Lenke, N., Naegelin, Y., ... Vrenken, H. (2012). Spatiotemporal distribution of white matter lesions in relapsing–remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(11), 1577-1584 doi:10.4103/1673-5374.155425.
- Fuster, J.M. (1995). *Memory in the Cerebral Cortex*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Fuster, J. M. (1995). Memory and planning: two temporal perspective of frontal lobe. En HH Jasper, S. Riggio, y PS Goldman-Rakic (Eds.), *Advances in neurology*, 66. *Epilepsy and the functional anatomy of the frontal*, 9-20. Nueva York: Raven Press.
- Galipienzo, J., Lablanca, M. S., Zannin, I., Rosado, R., Zarza, B. y Olarra, J. (2012). Amnesia global transitoria en el contexto de una anestesia general. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 59(6), 335-338.
- Graf, P., & Schacter, D. L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Journal of experimental Psychology: learning, memory and cognition*, 11(3), 501. doi:10.1037/0278-7393.11.3.501
- Gaudino, E. A., Chiaravalloti, N. D., DeLuca, J., & 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.
- García Sevilla, J., Fernández, P. J., Fuentes, L. J., López, J. J., & Moreno, M. J. (2014). Estudio comparativo de dos programas de entrenamiento de la memoria en personas mayores con quejas subjetivas de memoria: un análisis preliminar. *Anales de Psicología*, 30(1), 337-345 doi:10.6018/analesps.30.1.158021
- Ghaffar, O., & Feinstein, A. (2007). The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Psychiatry*, 20(3), 278-825. doi:10.1097/YCO.0b013e3280eb10d7
- Geisseler, O., Pflugshaupt, T., Bezzola, L., Reuter, K., Weller, D., Schuknecht, B., ... Linnebank, M. (2016). Cortical thinning in the anterior cingulate cortex predicts multiple sclerosis patients fluency performance in a lateralised manner. *BioMedicine Central Neurology*, 16,1-8. doi.org/10.1016/j.nicl.2015.11.008
- Gil, M. J., García, M. C., Marasescu, R., González, A. P., López Alvarez, L. y Benito, Y. A. (2013). Síndromes neuropsicológicos en la esclerosis múltiple. *Psicothema*, 25(4), 452-460. doi: 10.7334/psicothema2012.308
- Gómez, L. y Anaya, J. (2005). Bases moleculares de las enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central. En J, Anaya, P, Shoenfeld, M, Correa, R,Cervera (Eds). *Autoinmunidad y enfermedad autoinmune* (363-372). Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas.
- González, I., Benítez, S., Marcos, E., Pérez, L., Quianella, M., Figueroa, E. M.,... Urbano, L. (2017). Psicosis de Korsakoff, a propósito de un caso interesante. *Revista Médica Electrónica*, 39(1),772-780. Recuperado en 13 de junio de 2018, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242017000700008&lng=es&tlng=en.

-
- Gollin, E. S. (1960). Developmental studies of visual recognition of incomplete objects. *Perception Motivation Skills, 11*(3), 289-298. doi:10.2466/pms.1960.11.3.289
- Goodwin, R., Lincoln, N., das Nair, R., & Bateman, A. (2015). External memory aids for memory problems in people with multiple sclerosis: A systematic review. *Neuropsychological Rehabilitation, 1-22*, in press. doi:10.1080/09602011.2015.1113997
- Guenter, W., Jablonska, J., Bielinski, M. & Borkowska, A. (2015). Neuroimaging and genetic correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Psychiatric. Polska, 49*(5), 897-910. doi:10.12740/PP/32182
- Guerrero, A. M., Maya, D. G., Santos, A. D. Y Pareja, F. B. (2015). Patología neurológica en intoxicaciones y consumo de drogas. Manifestaciones neurológicas de las formas agudas y crónicas del alcoholismo. *Medicina-Programas de Formación Médica Continuada Acreditado, 11*(76), 4572-4579. doi:10.1016/J.med.2015.03.013
- Gutiérrez, I. A. (2013). Fiabilidad test-retest de la escala de Kurtzke y validez concurrente con el índice de Barthel. *Cuestiones de fisioterapia: Revista Universitaria de Información e Investigación en Fisioterapia, 42*(1), 38-46.
- Guttman, C. R. G., Rousset, M., Roch, J. A., Hannoun, S., Durand- Dubief, F., Belaroussi, B Cotton, F. (2016). Multiple sclerosis lesion formation and early evolution revisited: a weekly high-resolution magnetic resonance imaging study. *Multiple Sclerosis Journal, 22*(6), 761-769. doi: 10.1177/1352458515600247
- Halsband, U., Matsuzaka, Y., & Tanji, J. (1994). Neuronal activity in the primate supplementary, pre-supplementary and premotor cortex during externally and internally instructed sequential movements. *Neuroscience Research, 20*, 149-155. doi:10.1016/0168-0102(94)90032-9

-
- Halsband, U., & Lange, R. K. (2006). Motor learning in man: A review of functional and clinical studies. *Journal Physiologie Paris*, 99, 414-424. doi:10.1016/j.jphysparis.2006.03.007
- Hancock, L., Bruce, J., Bruce, A., & Lynch, S. (2015). Processing speed and working memory training in multiple sclerosis: A double-blind randomized controlled pilot study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 37(20), 113-127. doi: 10.1080/13803395.2014.989818
- Hanken, K., Eling, P. y Hidebrandt, H. (2014). The representation of inflammatory signals in the brain – a model for subjective fatigue in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 5, 264. doi:10.339/fneur.2014.00264
- Harris, K. D. (2005). Neural signatures of cell assembly organization. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(5) 399-407. doi:1038/nrn1669
- Hartung, H., Aktas, O., Menge, T. y Kieseier (2014). Immune regulation of multiple sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology*, 22, 3-14. doi:10.1016/B978-0-444-52001-2.00001-7
- Hauser, M. L., & Goodin, D. S. (2012). Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases. En A. Fauci, D. Kasper, D. Longo, J. Jameson., & J. Loscalzo. (eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine* (18 ed.). Recuperado de <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=331&Sectionid=40727196>
- Hassani, A., Corboy, J., Al-Salam, S., & Khan, G. (2018). Epstein-Barr virus is present in the brain of most cases of multiple sclerosis and may engage more than just B cells. *Plos One*, 13(2), 1-19. doi: 10.1371/ journal.pone.0192109
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior: a neuropsychological theory*. New York: John Wiley & Sons Interscience.

-
- Heinsen, H., Rub, U., Gangnus, D., Youngkunz, G., Bauer, M., Ulmar, ... Strik, M. (1996). Nerve cell loss in the thalamic centromedian parafascicular complex in patients with Huntington's disease. *Acta Neuropathology*, *91*, 161-8. doi:10.007/s004010050408
- Hernández, F.J., Romero, J.M. y Izquierdo, G. (2011). ¿Está aumentando la incidencia de EM a nivel mundial.? *Revista española de esclerosis múltiple*, *3*(19): 5-12. Recuperado de http://www.revistaesclerosis.es/pdf/v3_19_septiembre2011.pdf
- Herreras, E. B. (2010). Implicaciones de las conexiones córtico y subcorticales del lóbulo frontal en la conducta humana. *Revista Electrónica de Motivación y Emoción*, *10*(25), 1-12.
- Hitch, G. J. (1984). Working memory. *Psychological Medicine*, *14*(2), 265-271. doi: 10.1017/s0093291700003548
- Homorodean, R., Leucuta, D. y Perju, L. (2016). Fatiga en la esclerosis múltiple. *Medicina Humana y Veterinaria*, *8*(3), 148-153.
- Houtchens, M. K., Lublin, F. D., Miller, A. E & Khoury, S. J. (2012). Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. En R. B. Daroff, G.M. Fenichel, J. Janckovic., & J.C. Mazziotta (eds), Daroff: *Bradley's Neurology in Clinical Practice* (pp.1283-1313). doi:10.1016/B978-1-4377-0434-1.00079-7
- Howard, S., Trevick., & Younger, D. S. (2016). Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics*, *34*(4), 919-939. doi:10.1016/j.ncl.2016.06.016
- Huijbregts, S. C. J., Kalkers, N. F., De Sonnevile, L. M. J., de Groot, V., Reuling, I. E. W., & Polman, C. H. (2004). Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary and primary progressive MS. *Neurology*, *63*, 335-339. doi: 10.1212/01.WNL.0000129828.03714.90

-
- Hulst, H. E., Schoonheim, M., Van Geest, Q., Uitdehaag, B. M., Barkhof, F., ... Geurts, J. J. (2015). Memory impairment in multiple sclerosis: Relevance of hippocampal activation and hippocampal connectivity. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(13), 1705-1712. doi: 10.1177/ 1352458514567727
- Introzzi, I., y Arquijo, S. (2006). Procesos de codificación y recuperación mnésica en pacientes con esclerosis múltiple. *Perspectivas en Psicología*, 3(1), 70-77.
- Izquierdo, F. C. y García, J. M. B. (2014). *Trabajo comunitario, organización y desarrollo social*. Alianza Editorial.
- Izquierdo, G. (2014). Esclerosis múltiple: impacto socioeconómico y en la calidad de vida de los pacientes. *Medicina Clínica*, 143(3), 7-12. doi:10.1016/S0025-7753(15)30003-8
- James, W. (2013). *The principles of psychology*. Read Books Ltd.
- Jódar-Vicente, M. (2004). Funciones cognitivas del lóbulo frontal. *Revista de Neurología*, 39(2), 178-182.
- Johnen, A., Landmeyer, N., Burkner, P. C., Wiendl, H., Meuth, S., & Holling, H. (2017). Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis—A systematic review and meta-analysis. *Neurociencia y Behavioral Reviews* 83, 568-578. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.09.005
- Junqué, C. y Barroso, J. (1997). Neuropsicología. *Psicothema*, 7(1), 233-235.
- Jueptner, M. y Weiller, C. (1998). Una revisión de las diferencias entre los ganglios basales y el control cerebeloso de los movimientos según lo revelado por los estudios de imagen funcional. *Cerebro: un diario de neurología*, 121(8), 1437-1449. doi:10.1093/brain/121.8.1437

-
- Kappos, L., Radue, E. W., O'Connor, P., Polman, C., Hohlfeld, R., Calabresi, P ... Burtin, P. (2010). Un ensayo controlado con placebo de fingolimod oral en esclerosis múltiple recurrente. *New England Journal of Medicine*, 362(5), 387-401. doi:10.1056/NEJMoa0909494
- Kardiasmenos, K. S., Clawson, D. M., Wilken, J. A., & Wallin, M. T. (2008). Prospective memory and the efficacy of a memory strategy in multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 22(6) 746-754. doi: 10.1037/a0013211
- Katsari, M., Kasselimis, D., Gasparinatos, G., Antonellou, R., & Voumvourakis, K. (2016). Neuropsychological and psychiatric aspects of multiple sclerosis: preliminary investigation of discrete profiles across neurological subtypes. *Neurological Sciences*, 37(6), 969-972. doi: 10.1007/s10072-015-2463-z
- Klinger, J. (1935). Desarrollo de la preparación macroscópica del cerebro a través del proceso de congelación. Scheweiz *Archivos de Neurología Psiquiátrica*, online.
- Khodarahimi, S. y Rasti, A. (2015). Los roles de la fatiga, la depresión y los rasgos de Big Five Personality en hombres con y sin enfermedad de esclerosis múltiple. *Clínica y Salud*, 26(2), 91-96. doi:10.1016/j.clysa.2015.03.002
- Kolb, B, y Whishaw, I. Q. (2006). *Neuropsicología humana*. Ed. Médica Panamericana.
- Kipp, M. (2016). Remyelination strategies in multiple sclerosis: a critical reflection. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 16(1), 1-3. doi: 10.1586/14737175.2016.1116387
- Krupp, L. B., Sliwinski, M., Masur, D. M., Friedberg, F., & Coyle, P. R. (1994). Cognitive functioning and depression in patients with chronic fatigue síndrome and multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 51(7), 705-710 doi: 10.100/archneur.1994.00540190089021

-
- Krupp, L. B., Alvarez, L. A., LaRocca, N. G., & Scheinberg, L. C (1988). Fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 45(4), 435-437
doi:10.1001/archneur.1988.00520280085020
- Kub, U., Del Iredici, Del Turco., & Braak. (2002). The intralaminar nucle assigned to the medial pain system and other components of this system an early and progressively affected by the Alzheimer's diseases-related cytoskeletal pathology. *Journal Chemical Neuroanatomy*, 23(4), 279-290. doi: 10.1016/s0891-0618(02)00007-8
- Kraemer, M., Harold, M., Uekermann, J., Kis, B., Daum, I., Wiltfang, J., ... Abdel-Hamid, M. (2013). Theory of mind and empathy in patients at an early stage of relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Neuropsychology*, 7(1), 91-106.
doi:10.1016/j. clineuro.2012.10.027
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1452. doi: 10.1212/WNL.33.11. 1444
- Kurtzke, J. F. (1988). La esclerosis múltiple ¿Qué hay en un nombre ?. *Neurología* , 38(2), 309-309. doi: 10.1212/WNL.38.10.1558
- Lassmann, H., & Bradl, M. (2017). Multiple sclerosis experimental models and reality. *Acta Neuropathológica*, 133 (2), 223-244. doi: 10.1007/s00401-016-1631-4
- Lassmann, H., Brück, W., & Lucchinetti, C.F. (2007). The immunopathology of multiple sclerosis *Pathology*, 17(2), 210-218. doi:10.1111/j.1750-3639.2007.00064.x cambio
- Lassmann, H., van Horsen, J., & Mahad, D. (2012). Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nature Reviews Neurology*, 8(11), 647-656.
doi:10.1038/nrneurol.2012.168

-
- Lashley, K. S. (1924). Studies of cerebral function in learning. The retention of motor habits after destruction of the so-called motor areas in primates *Archives of Neurology & Psychiatry*, 2(3), 249-276. doi:10.1001/archneurpsyc.1924.02200030002001
- Lashley, K. S. (1929). Brain mechanisms and intelligence: A quantitative study of injuries to the brain. Chicago: University Chicago Press. doi: 10.1037/10017-000
- Lázaro, J. C. F. y Solís, F. O. (2008). Neuropsicología de los lóbulos frontales, funciones ejecutivas y conducta humana. *Revista de Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8(1), 47-58.
- Lemus, H. N., Warrington, A. E. y Rodríguez, M. (2018). Esclerosis Múltiple: mecanismo de enfermedad y estrategias para la reparación de mielina y axones. *Clinica Neurológica*, 36(1), 1-11. doi: 10.1016/j.ncl.2017.08.002
- Leavitt, V. M., Ciriigliaro, C., Cohen, A., Farag, A., Brooks., Sumowski, J. F. (2014). Aerobic exercise increases hippocampal volume and improves memory in multiple sclerosis: Preliminary findings. *Neurocase*, 20(6), 695-697. doi: 10.1080/13554794.2013.841951
- Leavitt, V. M., Wylie, G., Krch, D., Chiaravalotti, N., DeLuca, J., & Sumowski, J. (2014). Does slowed processing speed account for executive deficits in multiple sclerosis? Evidence from neuropsychological performance and structural neuroimaging. *Rehabilitation Psychology*, 59(4),422-428.
- Lobo, A., Ezquerra, J., Gómez, B. F., Sala, J. M., & Seva, D. A. (1979). Cognitive mini-test (a simple practical test to detect intelectual changes in medical patients). *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*,7(3), 189.
- Longoni, G., Rocca, M. A., Pagani, E., Riccitelli, G. C., Colombo, B., Rodegher, M., ... Filippi, M. (2013). Los déficits en la memoria y aprendizaje visoespacial se

- correlacionan con la atrofia hipocampal regional en la EM. *Estructura y Función del Cerebro*, 220(1), 435-44 doi: 10.1007/s00429-013-0665-9
- Lopez-Gongora, M., Querol, L., Vidal, N., Simon-Talero, M., Gonzalez, P., Sotoca, J., ... Escartin, A. (2017). The symbol digit modalities test and the frontal systems behaviour scale: a one-year follow-up study. In *Multiple Sclerosis Journal*, 23, 288-289.
- Lopera, F. (1993). Trastornos de la memoria. *Latreia*, 6(2), 87-94.
- Macías-Islas, M. Á., Aguayo-Arelis, A., Rábago Barajas, B., Viridiana., Velázquez Quintana, M., Martínez-Tapia, M. E ... Arango Lasprilla, J. C. (2015). Deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple del occidente de México, 16(3),1-12.
- Marasescu, R., Cerezo, M. y Benito, A (2016). Afectación vuoespacial/visoconstrucción en pacientes con esclerosis múltiple. Relación con el volumen lesional regional y la atrofia subcortical. *Neurología*,31(3), 169-175.
- Mars, R. B., Coles, M. G., Grol, M. J., Holroyd, C. B., Nieuwenhuis, S., Hulstijn, W., ... Toni, I. (2005). Neural dynamics of error processing in medial frontal cortex. *Neuroimage*, 28(4), 1007-1013. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.06.041
- Martínez, A. y Rábano, A. (2002). Efectos del alcohol etílico sobre el sistema nervioso. *Revsta Española de Patología*, 35(1), 63-76.
- Martínez, D. y Rodríguez, I. (2007). Alteraciones de la memoria en el daño cerebral frontal. *Acción Psicológica*, 4(3), 73-85.
- Martínez-Altarriba, M. C., Ramos-Campoy, I. M., Luna-Calcaño, I. M. y Arrieta- Antón, E. (2015). Revisión de la esclerosis múltiple. A propósito de un caso. *Medicina de Familia*, 41(5), 261-265. doi: 10.1016/j.semerng.2014.07.009

-
- Martínez-Altarriba, M. C., Ramos-Campoy, O., Luna-Calcaño, I. M. y Arrieta-Anton, E. (2015). Revisión de la esclerosis múltiple. Diagnóstico y tratamiento. *SEMERGEN-Medicina de Familia*, 41(6), 324- 328.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., ... Sandberg-Wollheim, M. (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. doi.org/10.1002/ana.1032.
- Mattioli, F., Stampatori, C., Belloni, F., Scarpazza, C. y Capra, R. (2015). Natalizumab significantly improves cognitive impairment over three years in MS: Pattern of disability progression and preliminary MRI findings. *Plos One*, 10(7), e0131803. doi: 10.1371 / journal.pone.0131803
- Markowitsch, H. J., & Staniloiu, A. (2012). Amnesic disorders. *The Lancet*, 380(9851), 1429-1440. doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61304-4
- Meca-Lallana, J., Hernández-Clares R. y Carrión-Guarnizo, L. (2014). Tratamientos orales en esclerosis múltiple. *Medicina Clínica Elsevier*, 143(3), 23-29. doi:10.1016/S0025-7753(15)30006-3
- Meca-Lallana, J., Hernández-Clares, L., Caminero, A., Girón, J. M., Cano-Orgaz, A., Carcelen-Gadea, M., Sanchez- de la Rosa R. (2016). Fatigue improvement after switching Multiple Sclerosis treatment from Interferon- to Glatiramer Acetate in Clinical Practice. *European Neurology*, 76(1-2), 40-47. doi: 10.1159/000447630
- Melcon, M. O., Melcon, M. C., Bartolini, L., Cristiano, E., Durán, J. C., Grzesiuk, A. K., ... Soto, A. (2013). Towards establishing MS prevalence in Latin America and the Caribbean. *Multiple Sclerosis*, 19(2), 145-152. doi: 10.1177/1352458512441985
- Meshkova, K.S. & Damulin, I.V. (2011). Memory disorders in multiple sclerosis. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 41(8), 871-877.

-
- Mendibe, M. (2014). Situaciones especiales en la esclerosis múltiple. *Medicina Clínica*, 143(3), 35-38. [doi.org/10.1016/S0025-7753\(15\)30008-7](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(15)30008-7)
- Mestas, L., Salvador, J. y Gordillo, F. (2012). Reserva cognitiva y déficit en la planificación en pacientes con esclerosis múltiple. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 32(113), 55-65. doi: 10.4321/S0211-57352012000100005
- Migliore, S., Curcio, 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 Journal*, doi:10.1177/1352458517719149
- Migliore, S., Ghazaryan, A., Simonelli, I., Pasqualetti, P., Squitieri F., Curcio, G., ... Vernieri, F. (2017). Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients with very mild clinical disability. *Behavioral Neurology*, 1-10. doi: 10.1155/2017/7404289
- Miller, A. K., Basso, M. R., Candilis, P. J., Combs, D. R. & Woods, S. P. (2014). Pain is associated with prospective memory dysfunction in multiple sclerosis. *Journal Clinical Experimental Neuropsychology*, 36(8), 887-896. doi: 10.1080/13803395.2014.953040
- Miller, G. A. (1956). The magic number seven, plus or minus two some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, 63(2), 81-97. doi:10.1037/h0043158
- Milner, B., Corkin, S., & Teuber, H. L. (1968). Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14 year follow up study of H.M. *Neuropsychologia*, 6(3), 215-234. doi:10.1016/0028-3932(68)90021-3

-
- Minden, S. L., & Shiffer, R. B. (1990). Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Archives of Neurology*, 47(1), 98-104. doi:10.1001/archneur.1990.00530010124031
- Minden, S., Moes, E., Orav, J., Kaplan, E., & Reich, P. (1990). Memory impairment in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12, 556-586. doi:10.1080/01688639008401002
- Moccia, M., Lanzillo, R., Palladino, R., Chu-Mei, K., Costabile, T., Russo, C. ... Brescia, V. (2016). Cognitive impairment at diagnosis predicts 10 year multiple sclerosis progression. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(5), 1-10. doi:10.1177/1352458515599075
- Modica, C. M., Bergsland, N., Dwyer, M. G., Ramasamy, D. P., Carl, E., Zivadinov, R. ... y Benedict, R. H. (2016). Cognitive reserve moderates the impact of subcortical gray matter atrophy on neuropsychological status in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(1), 36-42. doi: 10.1177/ 1352458515579443
- Moroso, A., Ruet, A., Lamarge, D., Munsch, F., Deloire, M., Coupé, P., Brochet, B, (2017). Microstructural analyses of the posterior cerebellar lobules in relapsing – onset multiple sclerosis and their implication in cognitive impairment. *Plos One*, 12(8), 1-15. doi: 10.1371/ journal.pone.0182479
- Nagy, H., Bencsik, K., Rajda, C., Benedek, K., Beniczky, S., Keri, S., Vecsei, L. (2006). The effects of reward and punishment contingencies on decision-making in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(4), 559-565. doi:10.1017/S1355617706060644
- Newman, E. J., & Loftus, E. F. (2012). Updating Ebbinghaus on the Science of Memory. *Europe's Journal of Psychology*, 8(2), 209-216. doi:10.5964/ejop.v8i2.453

-
- Nieto, A., Sánchez, M. P., Barroso, J., Olivares, T. y Hernández, M. A. (2008). Alteraciones cognitivas en etapas iniciales de la esclerosis múltiple y su relación con el estado de ánimo, variables demográficas y clínicas. *Psicothema*, 20(4), 583-588.
- Nogales-Gaete, J., Aracena, R., Cepeda-Zumaeta, S., Eloiza, C., Agurto, P., Díaz, V., ... Araya, C. (2014). Clinical features of 314 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Médical Magazine of Chile* 142(5), 559-566. doi: 10.4067/S0034-98872014000500002.
- Nygaard, G., Walhovd, K., Sowa, P., Chepkoech, J., Bjornerud, A., Due-Tonnessen, P., Harbo, H. F. (2015). Cortical thickness and surface área relate to specific symptoms in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(4), 402-414. doi: 10.1177 / 1352458514543811
- Olek, M. J. (2015). Diagnosis of multiple sclerosis in adults. Recuperado de <http://www.uptodate.com>
- Organización Mundial de la Salud. (2003). *Informe sobre la salud en el Mundo 2003: Forjemos el futuro*. Recuperado de http://www.who.int/whr/2003/en/whr03_es.pdf?ua=1
- Organización Mundial de la Salud. (2013). Plan de acción sobre salud mental 2013-2020.
- Olsson, T., Barcellos, L. F., & Alfredsson, L. (2016). Interaction between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 13(1), 25-36. doi:10.1038/nrneurol.2016.187
- Ostrosky, F. (1998). Cuando la memoria falla. *Ciencias*, 49.
- Ostrosky, F. y Lozano, A (2003). Rehabilitación de la memoria en condiciones normales y patológicas. *Avances en Psicología Clínica Latinoamericana* 51, 39-51.

-
- Panou, T., Simos, P., Mastorodemos, V., Fassaraki, C., & Plaitakis, A. (2009). Variables affecting memory deficits in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Internet Journal of Neurology*, *11*(1), 1-10.
- Patti, E., De Stefano, M., Lavorgna, L., Messina, S., Chisari, C. G., Ippolito, D., ... Tedeschi, G. (2015). Lesion load may predict long – term cognitv dysfunction in multiple slerosis patients. *Plos One*, *10*(3), E0120754. doi:10.1371 / journal.pone.0120754
- Papenberg, G., Becker, N., Ferencz, B., Naveh-Benjamin, M., Laukka, E. J., Bachman, L., ... Brehmer, Y. (2016). Dopamine receptor genes modulate associative memory in old age. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *29*(2), 245-253. doi: 101162/jocn_a_01048
- Passig, C. (1994). Memory Sistem. *Psychology Journal*, *5*, 27- 34. doi:10.5354/0719-0581.2012.18487
- Paus, T., Zatorre, R. J., Hofle, N., Caramanos, Z., Gotman, J., Petrides, M., y Evans, A. C (1997). Time related changes in neural systems underlying attention and arousal during the performance or an auditory vigilance task. *Cognitive Neuroscience Journal* , *9* (3), 392-408 doi:10.1162/jocn.1997.9.3.392
- Pedrosa, I. A. (1987). Comment on “Coherent states for the time-dependent harmonic oscillator”. *Physical Review D*, *36*(4), 1279-1280.
- Pedroso, S. (2012). Un enfoque actualizado para la esclerosis múltiple. *Bioteconología Aplicada*, *29*(1), 1- 6.
- Perea, M. V. y Ardila, A. (2005). Síndromes Psicológicos. Salamanca: Ediciones Amarú.
- Perret, E. (1974). The frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behavior. *Neuropsychologia*, *12*(3), 323-330. doi:10.1016/0028-3932(74)90047-5

-
- Pierce, S., & Ammon, P. (2012). Sclerosis Multiple. En: Rakel, D. (Ed.), *Integrative Medicine* (pp.114-121). Estados Unidos: *Elsevier Health Sciences*
- Peyser, J., Rao, S., LaRocca, N y Kaplan, E. (1990). Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 47, 94-97. doi:10.1001/archneur.1990.00530010120030
- Polman, C., 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. doi:10.1002/ana.22366
- Popescu, B. F. G. y Lucchinetti, C. F. (2012). Pathology of demyelinating diseases. *Annual Review Pathology*, 7, 185-217. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132443
- Popescu, V., Agosta, F. y Hulst, H. E. (2013). Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *Journal Neurologie Psychiatry*, 84, 1082-1091. doi:10.1136/jnnp-2012-304094
- Portellano, J.A. (Ed.). (2005). *Introducción a la neuropsicología*. McGraw Hill. España.
- Prieto, J. M.(2014). Tratamiento sintomático y del brote de esclerosis múltiple. *Medicina Clínica*,143(3), 39-43. doi.org/10.1016/S0025-7753(15)3.0009-9
- Pozuelo-Moyano, B., & Benito-León, J. (2013). Vitamin D and multiple sclerosis. *Neurology Journal*, 56(4), 243-251. doi:10.17712/nsj.20150357
- Pozuelo-Moyano, B., & Benito-León, J., Mitchell, A. J., & Hernández-Gallego, J. (2013). A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials examining the clinical efficacy of vitamin D in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*, 40(3), 147-153 doi:10.1159/000345122

-
- Quiroz-Padilla, M. F., Martí-Nicolovios, M. y Guillazo-Blanch, G. (2010). Núcleos intralaminares posteriores del tálamo y procesos cognitivos. *Revista de Neurología*, 51(4), 217-225.
- Rae-Grant, A., Fox, R., & Bethoux, F. (2013). Multiple sclerosis and related disorders: *Diagnosis, medical management and rehabilitation*. Demos Medical Publishing. New York.
- Ramos, T., Marques, J. y García-Marquez, L. (2017). El recuerdo de lo que no recordamos: disociaciones y debates teóricos en el estudio de la memoria implícita. *Psicológica*, 38(2), 365-393.
- Rao, S. (1986). Neuropsychology of multiple sclerosis: A critical review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8, 503-542. doi:10.1080/01688638608405173
- Rao, S. M., Leo, G. J., Haughton, V. M, Aubin-Faubert, P. S. y Bernardin, L. (1989). La correlación de imágenes por resonancia magnética con pruebas neuropsicológicas en la esclerosis múltiple. *Neurología*, 39 (2), 161-161. doi:10.1212/WNL39.2.161
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41(5), 685-691. doi:10.1212/WNL.41.5.685
- Rao, S. M. (2004). Cognitive function in patients with multiple sclerosis: Impairment and treatment. *International Multiple Sclerosis Care*, 6,(1), 9-22. doi:10.7224/1537-2073-6.1.7
- Razzaz, M., Fahimi,F., Meymanadinia, F., & Khanjani, N. (2017). Comparison of flair brain MRI with different TEs (100, 165 ms) in detection of multiple sclerosis lesions. *Biomedical Research*, 28(8), 3632-3634.

-
- Río, J. y Montalbán, X. (2014). Descripción actual de la esclerosis múltiple. *Medicina Clínica*, 143, 3-6 doi: 10.1016/S0025-7753 (15) 30002-6.
- Rivera, V. M. y Cabrera,-Gómez, J. A. (2008). Esclerosis múltiple en Latinoamérica. *Revista Española de Esclerosis Múltiple*, 9, 17-23.
- Rodríguez-García, A. (2014). Esclerosis múltiple en México. *Salud Pública de México*, 23(5), 451-456.
- Rogers, J. M., & Panegyres, P. K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence –based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience*, 14(10), 919-927. doi:10.1016/j.jocn.2007.02.006
- Rojas, J. I., Patrucco, L., Besada, C., Funes, J. y Cristiano, E. (2013). La tasa de atrofia cerebral al año de inicio predice la progresión de la esclerosis múltiple. *Neurología Argentina*, 3(2), 88-93. doi: 10.1016/s1853-0028(11)70020-9
- Rovira, A. (2001). Resonancia magnética en el diagnóstico de la esclerosis múltiple. *Radiología*, 43(10), 465-477. doi:10.1016/S0033-8338(01)77021-X
- Ropper, A. H., Samuels, M. A., & Klein, J. P. (2014). Multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases. En A. H. Ropper, J. P. Klein. (Eds). *Adams and Victor's Principles of Neurology*, 1060-1131.
- Rovira, A., Tintoré, M., Álvarez-Cermeño, J. C., Izquierdo, G. y Prieto, J. M. (2010). Recomendaciones para la utilización e interpretación de los estudios de resonancia magnética en la esclerosis múltiple. *Neurología*, 25(4), 248-265. doi: 10.1016/S2173-5808(10)70049-3
- Ruíz González, M., Muñoz Céspedes, J. M. y Tirapu Ustarroz, J. (2001). Lóbulos frontales y memoria. *Revista de Psicología General Aplicada: Revista de la Federación Española de Asociaciones de Psicología*, 54(2), 193-206.

-
- Ruíz Sánchez de León, J. M., Fernández, S. y González Marqués, J. (2006). Aspectos teóricos actuales de la memoria a largo plazo: De las docotomías a los continuos. *Anales de Psicología*, 22(2), 290-297.
- Ruíz-Vargas, J. M. (1991). *Psicología de la Memoria*. Madrid: Alianza Psicología.
- Ruíz-Vargas, J. M. (1998). Sobre la memoria humana: Función y estructura: Compendio para un debate. *Cognitiva*, 10(1), 23-52.
- Ruíz-Vargas, J. M. (2002). *Memoria y olvido*. Madrid: Trotta.
- Sbardella, E., Upadhyay, N., Tona, F., Prosperini, L., DeGiglio, L., Petsas N., Pozzilli, C., ... Pantano, P. (2016). Dentate nucleus connectivity in adult patients with multiple sclerosis: functional changes at rest and correlation with clinical feature. *Neurological Institute, Neuromed*, 23 (4), 546-555. doi: 10.1177/1352458516657438
- Sacco, R., Bisecco, A., Corbo, D., Della, M., d', Ambrosio, A., Docimo, R., ... Bonavita, S. (2015). Cognitive impairment and memory disorders in relapsing- remitting multiple sclerosis: the role of white matter, gray matter and hippocampus. *Journal of Neurology*, 262(7), 1691-1697. doi: 10.1007/s00415-015-7763-y
- Schacter, D. L. (1987). Memory, amnesia, and frontal lobe dysfunction. *Psychobiology*, 5(1), 21-36. doi:10.1037/0278-7393.13.3.501
- Sánchez, M. P., Nieto, A., Barroso, J., Martín, V., & Hernández, M. A. (2008). Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 15(10), 1091-1099. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02259.x
- Santiago, O., Guardia, R. y Arbizu, T. (2006). Neuropsicología de los pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con discapacidad leve. *Psicothema*, 18(1), 84-87.

-
- Sarica, A., Cerasa, A., & Quattrone, A. (2015). The neurocognitive profile of the cerebellum in multiple sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, *16*(6), 12185-12198. doi:10.3390/ijms160612185
- Sartori, E., & Edan, G. (2006). Assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, *245* (1), 169-175. doi. 1016/j.jns.2005.07.016
- Schacter, D.L., & Tulving, E. (1994). *Memory systems*, 126. MIT Press. London, England.
- Schiff, N. D. (2010). Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci*, *33*, 1-9. doi:10.1016/j.tins.2009.11002
- Schmahmann, J. D., & Caplan, D. (2006). Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain* *129*, 290-2. doi:10.1093/brain/awh729
- Shultheis, M. T. y Mourant, R. R. (2001). La realidad virtual y la conducción: el camino hacia una mejor evaluación para las poblaciones con deterioro cognitivo. *Presencia: Teleoperadores y Entornos Virtuales*, *10*(4), 431-439. doi: 10.1162/1054746011470271
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal Neurology Neurosurgerie* *20* (1), 11-21.
- Sedighi, B. (2011). Memory impairment in multiple sclerosis and its determinant factors. *Neurosciences*, *16* (1), 24-28.
- Signoret, J. (1987). *Les troubles de memoire. In neuropsychologie clinique el neurologie du comportement*. Paris: Botez MI ed. Masson.
- Smith, K. J., & McDonald, W. I. (1999). The pathophysiology of multiple sclerosis □ the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *354* (1390), 1649-1673. doi:10.1098/rstb.1999.0510PMID:10603618

-
- Squire L. R., & Moore R. Y. (1979). Dorsal thalamic lesion in a noted case of human memory dysfunction. *Annals of Neurology* 6, 503-6. doi: 10.1002/ana.410060607
- Squire, L. R. (1986). Mechanisms of memory. *Science*, 232 (4758), 1612-1619. doi:10.1126/science.3086978
- Squire, L. R. (1987). *Memory and brain*. Oxford: Oxford University Press.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1988). Memory: brain systems and behavior. *Trends in Neurosciences* 11 (4) 170-175. doi:10.1016/0166-2236(88)90144-0
- Squire, L. R. (1992). Declarative and nondeclarative memory: multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4(3), 232-243. doi:10.1162/jocn.1992.4.3.232
- Steinman, L. (2014). Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis. *Annual Review of Immunology*, 32, 278-281. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120227.
- Sumowski, J. F., Wylie, G. R., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. (2010). Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain*, 133(2), 362-374. doi:10.1093/brain/awp307
- Sumowski, J. F., Rocca, M. A., Leavitt, V. M., Chiaravalloti, N. y DeLuca, J. (2013). Default network activity is a sensitive and specific biomarker of memory in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19, 199-208. doi: 10.1177/1352448267
- Sumowski, J. F., Rocca, M. A., Leavitt, V. M., Riccitelli, G., Sandry, J., DeLuca, J., ... Filippi, M. (2013). Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you've not got and how you used it. *Neurology*, 80, 2186-2193. doi:10.1212/WNL.Ob013e318296e98b

-
- Sumowski, J. F., Rocca, M. A., Leavitt, V. M., Riccitelli, G., Sandry, J., DeLuca, J., Filippi, M. (2015). Searching for the neural basis of reserve against memory decline: intellectual enrichment linked to larger hippocampal volumen in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 23(1), 39-44. doi: 10.1111/ene.12662.
- Sumowski, J. F., Rocca, M. A., Leavitt, V. M., Riccitelli, G., Sandry, J., DeLuca, J., ... Filippi, M. (2016). Searching for the neural basis of reserve against memory decline: intellectual enrichment linked to larger hippocampal volume in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 23, 39-44. doi: 10.1111/ene.12662
- Sumowski, J. F., Rocca, M. A., Leavitt, V. M., Riccitelli, G., Meani, A., Comi, G., ... Filippi, M. (2016). Reading, writing, and reserve: Literacy activities are linked to hippocampal volume and memory in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*, 22(12), 1621-1625. doi:10.1177/1352458516630822
- Talmi, D., Caplan, J. B., Richards, B. y Moscovitch, M. (2015). Long – Term recency in anterograde amnesia. (2015). *Plos One*, 10(6), 1-20. doi:10.1371/journal.pone.0124084
- Terré- Boliart, R. y Orient-López, F. (2007). Tratamiento rehabilitador en la esclerosis múltiple. *Revista Neurología*, 44(7), 426-431.
- Thornton, A. E., & Raz, N. (1997). Memory impairment in multiple sclerosis: A quantitative review. *Neuropsychology*, 11, 357-366. doi:10.1037/0894-4105.11.3.357
- Thornton, A. E., Raz, N., & Tuckle, K. (2002). Memory in multiple sclerosis: contextual encoding deficits. *Journal of the International of Neuropsychological Society*, 8(3), 395-409. doi:10.1017/s1355617702813200
- Tirapu-Ustárrroz, J. y Muñoz-Céspedes, J. M., (2005). Memoria y funciones ejecutivas. *Revista Neurología*, 41 (8), 475-84.

-
- Torrvalva, T. y Manes, F. (2009). Funciones ejecutivas y trastornos del lóbulo frontal. *Instituto de Neurología Cognitiva (INECO). Centro de estudios de la memoria*, 1-6. Buenos Aires.
- Treviño-Frenk, I., Flores, J. y Vidaltamayo, R. (2016). Síntomas transitorios en esclerosis múltiple. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 16(3), 27-38.
- I, E. (1985). How many memory systems are there? *American Psychologist*, 40(4), 385-398.
- Tulving, E. y Schacter, D. L. (1990). Priming and human memory systems. *Science*, 247, 301-306. doi:10.1126/science.2296719
- Tulving, E., & Shacter, P. L. (1990). Perceptual representation systems and implicit memory. Toward resolution of the multiple memory systems debate. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 608, 543-571. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb48909.x
- Tulving, E. (1995). Organization of memory: Quo vadis?. In *The Cognitive Neurosciences*, ed. MS Gazzaniga, pp. 839-47. Cambridge, MA: MIT Press
- Vallar, G. y Baddley, A. (1984). Fraccionamiento de la memoria de trabajo: evidencia neuropsicológica de una tienda fonológica a corto plazo. *Revista de Aprendizaje Verbal y Comportamiento Verbal*, 23(2), 151-161. doi:10.1016/S0022-5371(84)90104-X
- Van den Burg, W., Van Zomeren, A. H., Minderhoud, J. M., Prange, A. J., & Meijer, N. S. (1987). Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis and mild physical disability. *Archives of Neurology*, 44(5), 494-501. doi:10.1001/archneur.1987.00520170024017
- Van Mier, H., Tempel, L W., Perimutter, J.S., Raichle, M. E., & Petersen, S. E. (1999). Changes in brain activity during motor learning measured with PET: effects of hand

-
- of performance and practice. *Journal Neurophysiology*, 80, 2177-2199. doi:10.1152/jn.1998.80.4.2177
- Vanotti, S. (2008). Evaluación neuropsicológica en pacientes con esclerosis múltiple. *Revista Argentina de Neuropsicología*, 12, 13-21.
- Vega, J. L. y Bueno, B. (1995). *Desarrollo adulto y envejecimiento*. Madrid: Síntesis Psicología.
- Venken, K., Hellings, N., Liblau, R., & Stinissin, P. (2010). Disturbed regulatory T cell homeostasis in multiple sclerosis. *Trends in Molecular Medicine*, 16(2) 58-68. doi: 10.1016/j.molmed.2009.120003.
- Villalpando, S., Shamah-Levy, T., Rojas, R. y Aguilar-Salinas, C. A. (2010). Salud pública de México. *Salud Pública de México*, 52, 72-79.
- Waid, D. M., Schreiner, T., Vaitaitis, G. M., Carter, J. R., Corboy, J. R., & Wagner, D. H. (2014). Defining a new biomarker for the autoimmune component of multiple sclerosis: Th40 cells. *Journal of Neuroimmunology* 270, 75-85. doi:10.1016/j.jneuroim.2014.03.009
- Warrington, E. K., & Weiskrantz, L. (1968). New method of testing long- term retention with special reference to amnesic patients. *Nature*, 217, 972-974. doi:10.1038/217972aO
- Warrington, E., & Weiskrantz, L. (1968). A study of learning and retention amnesic patients. *Neuropsychologia* 6(3), 283-291. doi:10.1016/0028-3932(68)90026-2
- Weschler, D. (2004). Escala de Memoria de Weschler (WMS-III) Madrid: TEA Ediciones
- Weller, R. O. (2008). Greenfield's Neuropathology (8th edition). *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 34(5), 573-574.

-
- Wendebourg, M. J., Heesen, C., Finlayson, M., Meyer, B., Pottgen, J., & Kopke, S. (2017). Patient education for people with multiple sclerosis associated fatigue: A systematic review. *Plos One*, *12*(3), 1-14. doi:10.1371/journal.pone.0173025
- Wybrecht, D., Reuter, F., Pariollaud, F., Zaaraoui, W., Le Troter, A., Rico, A., ... Audoin, B. (2017). New brain lesions with no impact on physical disability can impact cognition in early multiple sclerosis: A ten year longitudinal study. *Plos ONE*, *12*(11), 1-12. doi: 10.1371 / journal.pone.0184650
- Young, L. S., & Rickinson, A. B. (2004). Epstein-Barr virus: 40 years later. *Nature Reviews Cancer*, *4*(10), 757. doi:10.1038/nrc1452
- Zamzan, D. A., Fouad, M. M., Elaidy, D. A., Abd-Elaziz, D. M., & Abad-Elaziz, A. A. (2016). Vitamin D levels in a sample of Egyptian patients with Multiple sclerosis. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, *53*(2), 107.
- Zivadinov, R., De Masi, R., Nasuelli, D., Monti Bragadin, L., Ukmar, M., Pozzi-Mucelli, R. S., ... Zorzon, M. (2001). MRI techniques and cognitive impairment in the early phase of multiple sclerosis, relapsing - remitting. *Diagnostic Neuroradiology*, *43*(4), 272-278 doi:10.1136/jnnp.70.6.773
- Zola-Morgan, S. M. y Squire, L. R. (1990). The primate hippocampal formation: evidence for a time limited role in memory storage. *Ciencia*, *250*(4978), 228-290. doi:10.1126/science.2218534
- Zulet, M. L., Fontes, L. P., Blanco, T. A., Bescos, F. L y Iriarte, M. M. (2017). Modificaciones epigenéticas en neurología: alteraciones en la metilación del ADN en la esclerosis múltiple. *Neurología*, *32*(7), 463-468. doi: 10.1016/j.nrleng.2015.03.011

ANEXO

Anexo 1. Puntajes de normalidad de las variables en estudio. Prueba Shapiro-Wilk de los dos grupos estudiados.

Anexo

Prueba Shapiro-Wilk. Puntajes de normalidad de las variables en estudio de los dos grupos EMRR y Control

Variable	Grupo					
	EMRR			Control		
	Estadístico	gl	p < = ,05	Estadístico	gl	p < = ,05
Años de enfermedad	0,897	38	0,002	**		
Escala de Kurtzke	0,771	38	0,001	**		
MMSE	0,834	38	0,001	**	0,876	40
Auditivo inmediato PI	0,956	38	0,145		0,951	40
Visual Inmediato PI	0,922	38	0,012	*	0,949	40
Memoria Inmediato PI	0,977	38	0,608		0,973	40
Auditivo Demorado PI	0,961	38	0,208		0,978	40
Visual Demorado PI	0,981	38	0,757		0,962	40
Reconocimiento Auditivo Demorado PI	0,918	38	0,009	**	0,951	40
Memoria Demorada PI	0,972	38	0,435		0,765	40
Auditivo inmediato vs visual inmediato	0,974	38	0,501		0,953	40
Auditivo inmediato vs auditivo demorado	0,961	38	0,2		0,979	40
Visual inmediato vs visual demorado	0,976	38	0,561		0,98	40
Auditivo demorado vs reconocimiento auditivo demorado	0,917	38	0,008	**	0,948	40
Auditivo demorado vs visual demorado	0,974	38	0,5		0,985	40
Memoria inmediata vs memoria demorada	0,947	38	0,069		0,977	40
Textos 1	0,948	38	0,077		0,943	40
Parejas de palabras 1	0,958	38	0,165		0,928	40
Caras 1	0,972	38	0,435		0,886	40
Escenas 1	0,926	38	0,015	*	0,955	40
Textos 2	0,977	38	0,598		0,962	40
Parejas 2	0,552	38	0,001	**	0,642	40
Caras 2	0,785	38	0,001	**	0,956	40
Escenas 2	0,962	38	0,229		0,933	40
Lesión de Mayor Tamaño	0,949	38	0,08			

Nota: (**) Significa que la prueba presentó alta significancia si $p < 0,01$ y (*) significativa si $p < 0,05$

Fuente: SPSS version 1.9