



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN PACIENTES  
CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE:  
UN ESTUDIO CLÍNICO COMPARATIVO**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA**

**PRESENTA**

**MARIANA ESPÍNOLA NADURILLE**

**COAUTORES:**

Jesús Ramírez Bermudez

**TUTORES:**

Ana Luisa Sosa Ortíz

Carlos Campillo Serrano

2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS:**

José Flores  
Gerardo Reyes Alf

A Isaac, Papu, Mamu, Cynthia, Le y Enrique por su invaluable apoyo

A Jesús y a Mario por lo que les toca

A todos mis maestros en psiquiatría en especial a la Dra. Ana Luisa Sosa, Dr. Carlos Campillo y Dr. Ricardo Colin

A Paco por su amistad

Al resto de mis maestros en neurociencias del Instituto de Neurología y Neurocirugía “MVS”, el mejor hospital del mundo.

A mi familia de neuro (adscritos, compañeros residentes, trabajadores sociales, enfermeros, camilleros, etc...) que comparten el día a día en nuestra querido servicio de neuropsiquiatría.

A neurólogos, neurocirujanos y neurotodos por su presencia en mi vida en estos años.

A todas las personas que padecen alguna enfermedad mental por darme una causa

# INDICE

RESÚMEN.....	4
MARCO TEÓRICO	
1. Generalidades de Esclerosis Múltiple.....	5
1.1 Definición.....	5
1.2 Diagnóstico.....	5
1.3 Clasificación según forma clínica.....	6
1.4 Tratamiento.....	7
2. Manifestaciones Neuropsiquiátricas de la Esclerosis Múltiple	
2.1 Esclerosis Múltiple y Depresión.....	7
2.2 Esclerosis Múltiple y Trastorno Afectivo Bipolar.....	12
2.3 Esclerosis Múltiple y Risa y Llanto Patológico.....	16
2.4 Esclerosis Múltiple y Psicosis.....	17
2.5 Esclerosis Múltiple y Alteraciones Cognoscitivas.....	18
3. Instrumentos de Evaluación Neuropsiquiátrica	
3.1 SCID-I.....	21
3.2 HAM-D.....	22
3.3 HAM-A.....	23
3.4 NPI.....	23
3.5 PLACS.....	24
3.6 COGNISTAT.....	25
3.7 ESDQ.....	26
3.8 FAMS.....	27
4. Escalas Relacionadas con las alteraciones físicas de la Esclerosis Múltiple	
4.1 Escala de Kurtzke.....	28
4.2 EDSS.....	30
METODOLOGIA	
1. Preguntas de Investigación.....	31
2. Justificación.....	31
3. Hipótesis.....	32
4. Objetivos.....	33
5. Material y Métodos	
5.1 Diseño.....	33
5.2 Población y Muestra.....	33
5.3 Criterios de Selección.....	34
5.4 Procedimiento.....	34
5.5 Variables medidas y métodos utilizados.....	35
5.6 Análisis e interpretación de la información.....	36
RESULTADOS	
1. Características generales de la muestra	
1.1 Variables demográficas. Comparación entre casos y controles.....	37
1.2 Variables clínicas.....	37
2. Alteraciones cognoscitivas.....	40
3. Alteraciones neuropsiquiátricas.....	46
4. Comparaciones y correlaciones entre alteraciones neuropsiquiátricas y cognoscitivas y variables clínicas y demográficas.....	46
DISCUSIÓN.....	54
REFERENCIAS.....	59

## RESÚMEN

La esclerosis múltiple es la enfermedad neurológica discapacitante más común que afecta a adultos jóvenes y de mediana edad. Aun cuando México es un lugar de baja prevalencia de la enfermedad, (menor a 50/100,000 habitantes) los estudios recientes indican que se ha registrado un aumento importante.

Por otra parte, en la literatura médica no se han realizado estudios con controles poblacionales que determinen prevalencias concomitantes entre pacientes y sus controles que compartan status sociocultural, ya que solo se han estudiado de forma aislada entidades neuropsiquiátricas en pacientes con EM mediante aplicación de escalas que evalúan severidad, encontrándose prevalencias a lo largo de la vida para depresión mayor entre 25-50%<sup>i</sup>, para trastorno bipolar de 1.2-13%<sup>ii</sup> y de risa y llanto patológico del 10%<sup>iii</sup>. Todas ellas mayores en estos pacientes que las reportadas en la población general.

El objetivo del presente estudio fue evaluar las alteraciones neuropsiquiátricas de una población de pacientes con EM del INNN, su prevalencia, características y sus correlaciones clínicas y demográficas, comparándolas con un grupo de control poblacional general. Dentro de estas alteraciones se incluyeron los diagnósticos psiquiátricos comunes (p.ej depresión, ansiedad, manía), alteraciones cognoscitivas, y alteraciones particulares de la enfermedad como euforia sclerótica, pes sclerótica, belle indifference y risa y llanto patológico. También se incluyó la evaluación de las alteraciones en el control emocional y habilidades sociales que permiten a estos pacientes relacionarse. Igualmente se evaluó la calidad de vida de estos pacientes.

La metodología fue reunir las características demográficas y clínicas de estos pacientes y aplicarles varias escalas diagnósticas y de tamizaje y severidad como el SCID-I, COGNISTAT, HAM-A, HAM-D, escala de risa y llanto patológico, inventario neuropsiquiátrico, ESDQ y FAMS. Para el grupo control se recabaron las variables demográficas y se realizaron las escalas de SCID y cognistat.

En los resultados del área cognoscitiva, la memoria fue la función más alterada (41%), el cálculo en 31%, las habilidades constructivas y la atención en 26%, el razonamiento analógico en 23%, el razonamiento de juicio, la orientación y el lenguaje de comprensión en 18%. La función más conservada fue la nominación.

La depresión fue de 51% en los casos y de 26.5% en los controles de acuerdo a la escala SCID-I. En el cuestionario del INP la depresión fue de 72%.

El trastorno bipolar I fue de 16.2% en nuestro estudio, y los trastornos de ansiedad de 21.6% en los casos contra 8.8% en los controles. En el cuestionario del INP los familiares reportaron síntomas ansiosos en 48% de la muestra.

El conjunto de síntomas afectivos euforia, belle indifference y pes sclerótica fue del 30% clínicamente y de 25.9% en el ESDQ. La risa y llanto patológico fueron de 11 y 22% respectivamente.

El 25-40% de los casos contaban con alteraciones en las variables que miden disfunción social y emocional. También se encontró alteración en 50% de las variables que miden afectación en la calidad de vida.

Existió una relación entre las formas clínicas progresivas y las alteraciones neuropsiquiátricas. El número de brotes, el grado de discapacidad y el número de lesiones supratentoriales e infratentoriales se relacionaron significativamente con las alteraciones cognoscitivas. Las exaltación, la euforia y la desinhibición se correlacionaron con los años de evolución y el número de brotes.

El presente trabajo hace una exploración exhaustiva de las alteraciones neuropsiquiátricas asociadas a la esclerosis múltiple en pacientes del INNN comparándolos con controles poblacionales. Para estudiar mejor las alteraciones cognoscitivas y del afecto se propone realizar estudios que se dirijan a profundizar más estas variables en poblaciones más grandes.

---

# MARCO TEÓRICO

## 1. GENERALIDADES DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

### 1.1 DEFINICION

La esclerosis múltiple se considera la enfermedad neurológica incapacitante más común entre adultos jóvenes y de mediana edad. Desde su primera descripción en 1830, los síntomas neurológicos han sido los de mayor atención, y solo en las últimas décadas, clínicos, investigadores y pacientes han hecho énfasis en los cambios conductuales que se presentan en esta enfermedad. En el Reino Unido el riesgo se estima en 1:800, lo que se traduce en 60,000 personas que padecen la enfermedad<sup>i</sup>. En Estados Unidos, la cifra la cifra es al menos 4 veces mayor. Generalmente, la prevalencia de esclerosis múltiple aumenta en las zonas geográficas que se alejan del Ecuador, en ambos hemisferios<sup>ii,iii</sup>. Se presenta dos veces más en mujeres que en hombres, y, aunque puede iniciar a cualquier edad, es más común en la adultez temprana. La etiología es desconocida, aunque se conoce que contribuyen factores genéticos y ambientales. Existe una concordancia entre gemelos monocigóticos del 25%<sup>iv</sup>. La evidencia de la participación de factores ambientales proviene de tres fuentes principales. Estudios de migración han demostrado que las personas que emigran durante la infancia, asumen el riesgo del país de adopción<sup>v</sup>; epidemias de la enfermedad se han encontrado en comunidades aisladas como las islas Faroe<sup>vi</sup>; y, por último, se han encontrado variaciones importantes de prevalencia en poblaciones genéticamente homogéneas<sup>vii</sup>.

### 1.2 DIAGNÓSTICO

Los primeros criterios diagnósticos para EM fueron los de Schumaker<sup>viii</sup> en 1965 en donde se proponía:

EM clínicamente definitivo, probable y posible

- Según la edad (10-50)
- Signos neuroológicos objetivos en el examen
- Signos y síntomas neurológicos con origen en la sustancia blanca del SNC.
- Diseminación en el tiempo-2 o más brotes que duren al menos 24 hrs y separados por al menos un mes progresión e los signos y síntomas en los últimos 6 meses
- Diseminación en el espacio
- Ninguna otra explicación para los síntomas

Clínicamente definitivos si se cumplen 5/6 criterios-siempre incluyendo los últimos criterios.

En 1983 otro comité se reunió a medida que los nuevos avances tecnológicos permitieron la identificación de las lesiones que resultaban clínicamente evidentes y se incluyeron los criterios de Poser<sup>ix</sup> en donde se especificaban:

- Lesiones "paraclínicas"- aquellas identificadas por tests respuesta evocada o por neuroimágenes
- Se definió una EM con respaldo de laboratorio
  - Basada en hallazgos positivos en el líquido cefalorraquídeo con niveles elevados de IgG, lo que se llamó presencia de bandas oligoclonales.

En el 2001 un comité internacional se reunió para revisar los criterios diagnósticos e incluir la nueva tecnología. Los criterios de MacDonald<sup>x</sup> preservan los criterios diagnósticos tradicionales de dos brotes de la enfermedad separados en espacio y tiempo y hacen énfasis en que no debe de existir una explicación mejor para la enfermedad. Agregan criterios específicos de resonancia magnética, hallazgos de líquido cefalorraquídeo y

análisis de potenciales evocados como medios para identificar un segundo "brote". El grupo concluyó que el resultado del trabajo diagnóstico debería dar uno de estos tres resultados:

- EM
- Posible EM (en caso de no estar completamente claro el diagnóstico)
- Sin EM

Los criterios de resonancia de McDonald son los siguientes:

- IRM anormal que concuerda con la EM definida como:
  - Con al menos 3 de los siguientes aspectos:
    - Lesión que refuerzan de 1Gd o 9 lesiones hiperintensas si no refuerzan captante de gadolinio
    - 1 o más lesiones infratentoriales
    - 1 o más lesiones juxtacorticales
    - 3 o más lesiones periventriculares
      - 1 lesión en la médula espinal= 1 lesión cerebral
- Evidencia en la IRM de la diseminación en el tiempo
  - Una lesión que refuerza con Gd que aparece en un nuevo estudio de RM al menos tres meses después del inicio del brote clínico en un lugar diferente al del brote.
  - Ante la ausencia de lesiones que refuerzan con Gd en tres estudios de RM, realizar estudio de seguimiento después de los tres meses adicionales que muestre una lesión con Gd o una nueva lesión en el T-2
- Otra evidencia paraclínica
  - Líquido cefalorraquídeo anormal:
    - Bandas oligoclonales de IgG
    - O índice elevado de IgG
  - Potenciales evocados anormales
    - Curva retrasada pero bien preservada
- Presentación monosintomática
  - Un brote
  - Una lesión clínicamente objetiva
- Criterios primarios progresivos
  - Criterios de LCR positivos y
  - Diseminación en el espacio:
    - Evidencia en IRM de 9 o más lesiones cerebrales en T2
    - O 2 o más lesiones de médula espinal
    - O 4-8 lesiones cerebrales y 1 lesión de médula espinal
    - O PEV positivos con 4-8 lesiones en la IRM
    - O PEV positivos con menos de 4 lesiones cerebrales + 1 lesión medular, y
  - Diseminación en el tiempo:
    - IRM
  - O progresión continua durante 1 año

### 1.3 CLASIFICACION SEGÚN FORMA CLÍNICA

A continuación se describen las formas clínicas de EM según progresión<sup>xi</sup>:

#### BROTE REMISIÓN

El 85% de las personas comienzan con este curso.

- Recaída definida como la aparición de nuevos síntomas o empeoramiento de los síntomas anteriores, que dura por lo menos 48 horas ante la ausencia de fiebre, no asociada con el retiro de esteroides y precedida por estabilidad de al menos un mes.

- En el brote-remisión de la EM, las recaídas ocurren con una recuperación total o parcial y estabilidad entre los brotes.

#### EM SECUNDARIAMENTE PROGRESIVA

50% de las personas con EM brote-remisión padecerán EM secundariamente progresiva secundaria con el tiempo.

- Comienza con EM en remisión pero con el tiempo no hay período de estabilidad
- Puede presentar recaídas pero los síntomas continuarán progresando o empeorando entre recaídas.

#### EM PRIMARIAMENTE PROGRESIVA

Ocurre en el 15% de las personas que padecen EM

- Los síntomas de EM comienzan de forma gradual y empeoran lentamente con el tiempo.
- Pueden haber períodos estables
- Por lo general es difícil de diagnosticar
- Opciones limitadas de tratamiento.

#### EM PROGRESIVA CON RECAÍDAS

Ocurre en el 5% de los pacientes con EM. Inicio primario progresivo seguido por una o más recaídas posteriores en el transcurso de la enfermedad.

### 1.4 TRATAMIENTO

El tratamiento para las exacerbaciones agudas o brotes de la esclerosis múltiple se basa en corticoesteroides. Cuando comienzan nuevos datos de alteración neurológica en distintos sistemas de los ya afectados se inicia la terapia con esteroides, usualmente bolos de metilprednisolona 1gr IV diario por tres a 5 días seguido de prednisona VO en dosis de reducción. En varios estudios se ha demostrado la eficacia utilizando la escala del estado discapacidad EDSS como guía<sup>xii</sup>.

Dentro de la terapia con inmunosupresores la asatioprina se puede utilizar para la forma brote-remisión y la ciclofosfamida para las formas secundarias.

Dentro de las terapias modificadoras del curso de la enfermedad, en 1993 se aprobó el interferón  $\beta$  1-a Avonex que se utiliza semanalmente cuando la enfermedad tiene un curso benigno, y la escala de discapacidad EDSS es baja. El mismo medicamento pero en dosis mayores Rebif se utiliza a 22mcg cuando la enfermedad se encuentra más activa pero la discapacidad no es muy importante, se usa a 44 mcg cuando el paciente presenta 2 o más brotes por año y la discapacidad no es tan importante. En cambio, cuando se observa mucha actividad en la IRM, o clínicamente el curso se está transformando a forma progresiva se utiliza el interferón  $\beta$  1-b llamado betaferón que se aplica cada tercer día. Este se puede combinar con ciclofosfamida. Otros tratamientos existentes son los sintomáticos como los relajantes musculares para la espasticidad.

---



## 2.MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

### 2.1 ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y DEPRESIÓN

La depresión, en sus diferentes formas de presentación, es la patología mental más común en pacientes con esclerosis múltiple. Es importante, que el clínico comprenda su presentación sindromática, y los factores que pueden estar relacionados con su presencia. Las primeras observaciones de que la depresión está ligada a la esclerosis múltiple, fueron echas por Charcot en 1877. Desde entonces, esta asociación se ha descrito ampliamente. Sin embargo, el término depresión puede ser confuso ya que se llega a utilizar como síntoma o bien, como síndromes de variada intensidad en un espectro que incluye desde cambios pasajeros en el estado de ánimo, trastornos de ajuste, distimia y depresión mayor. Lo que es común en todas estas situaciones es el estado de ánimo bajo. Para fines clasificatorios, en el DSM-IV se dejó a un lado el término trastorno orgánico del estado de ánimo, y se reemplazó por Trastorno de ánimo asociado a una condición médica general. Tabla 1.

#### **Criterios para el diagnóstico de Trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica general:**

- A. En el cuadro clínico predomina una notable y persistente alteración del estado de ánimo, caracterizada por una (o ambos) de los siguientes estados:
  - 1.Estado de ánimo depresivo o notable disminución de intereses o del placer en todas o casi todas de las actividades.
  - 2. estado de ánimo elevado, expansivo o irritable
- B. A partir de la historia clínica, la exploración física o las pruebas de laboratorio hay pruebas de que la alteración es una consecuencia fisiológica directa de una enfermedad médica
- C. La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno mental (p ej un trastorno adaptativo con estado de ánimo depresivo en respuesta al estrés de tener una enfermedad médica)
- D. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de un delirium.
- E. Los síntomas provocan malestar clínico significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

Codificación basada en tipo:

- *Con síntomas depresivos:* si el estado de ánimo predominantemente es depresivo, pero no se cumplen totalmente los criterios para un episodio depresivo mayor.
- *Con episodio similar al depresivo mayor:* si se cumplen totalmente los criterios para un episodio depresivo mayor (excepto el criterio D)
- *Con síntomas maníacos:* si el estado de ánimo predominante es elevado, eufórico o irritable
- *Con síntomas mixtos:* s hay tanto síntomas de manía como de depresión sin que ninguno predomine.

**Tabla 1. Criterios para trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica general**

Los criterios para episodio depresivo mayor se describen en la Tabla 2:

### **Criterios para el episodio depresivo mayor**

- A. Presencia de cinco ( o más) de los siguientes síntomas durante un período de 2 semanas , que representan un cambio respecto a la actividad previa: uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de la capacidad para el placer.
1. estado desánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p ej. Se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (pej. llanto)
  2. disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día
  3. pérdida importante de peso sin hacer algún régimen o aumento de peso (p. Ej un cambio de más del 5% del peso corporal en un mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día.
  4. insomnio o hipersomnia casi cada día
  5. agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido)
  6. fatiga o pérdida de energía casi cada día
  7. sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo)
  8. disminución de la capacidad para pensar o concentrarse , o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena)
  9. pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan nespecífico para suicidarse.
- B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto
- C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otra áreas importantes de la actividad del individuo.
- D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p.ej droga o medicamento) o una enfermedad médica
- E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. ej después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de dos meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

**Tabla 2. Criterios para episodio depresivo mayor.**

De acuerdo a esta clasificación , los síntomas depresivos se atribuyen en diferentes grados a la patología cerebral de base. Aunque no se puede dudar de la base biológica del cambio en el estado de ánimo en la EM , es imposible asumir que el factor etiológico único o primario es la enfermedad médica. En comparación con la demostración de la relación directa del daño cerebral y el déficit cognoscitivo en la EM, los esfuerzos que se han hecho por correlacionar las lesiones cerebrales y los síntomas depresivos no son del todo concluyentes.

### **Frecuencia**

La frecuencia reportada de los trastornos depresivos en EM ha variado de acuerdo a la cohorte estudiada y a los métodos de medición. Algunos estudios se han enfocado en la prevalencia a lo largo de la vida, mientras que otros lo han hecho desde el inicio de la enfermedad.

Existe evidencia de que en algunos pacientes los síntomas depresivos son previos a las manifestaciones neurológicas de la EM<sup>i,ii</sup>. Sin embargo, en otros estudios se encontró que en pacientes presintomáticos no se encuentra mayor prevalencia de depresión en comparación con la población general<sup>iii</sup>.

En cuanto a los estudios para buscar prevalencia de depresión en pacientes con diagnóstico de EM, se han utilizado diferentes instrumentos de medición como el Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Lifetime Version (SADS-L), que permite realizar diagnósticos utilizando los Criterios Diagnósticos de Investigación (Research Diagnostic Criteria, RDC). Minden<sup>iv</sup>(1987) encontró una prevalencia a lo largo de la vida del 54%, mientras que Schiffer<sup>v</sup> (1983), en una muestra de 30 pacientes, encontró una prevalencia de 37% de depresión mayor desde el inicio de EM. En un estudio de 100 pacientes de atención reciente en una clínica ambulatoria, Joffe<sup>vi</sup> encontró una prevalencia de 47% de depresión a lo largo de la vida y de 14% de depresión en el momento de la medición, con un 13% de pacientes que presentaban sintomatología depresiva de menor intensidad a lo largo de la vida. En 1996 Sadovnik<sup>vii</sup> reportó una prevalencia del 50% de depresión mayor, de acuerdo a al DSM-III-R. Los resultados de un meta-análisis confirmaron una prevalencia de depresión mayor más importante en pacientes con esclerosis múltiple, en comparación con otras enfermedades neurológicas<sup>viii</sup>.

Estos datos, concuerdan con las prevalencias obtenidas por medio de cuestionarios autoaplicables, de los cuales el inventario de Beck ha sido el más utilizado<sup>ix</sup>, x. Sin embargo, hay que recordar que este tipo de instrumentos no están encaminados a establecer diagnósticos.

En resumen, englobando los resultados de los estudios reportados en la literatura, la prevalencia a lo largo de la vida de depresión mayor asociada a esclerosis múltiple, varía del 25-50%<sup>xi</sup>. Esto, es casi tres veces la prevalencia de depresión mayor a lo largo de la vida reportada en la población general.

### **Características Clínicas**

Las alteraciones afectivas en los pacientes con esclerosis múltiple se pueden presentar de diferentes maneras. Los episodios depresivos mayores pueden observarse como síndromes hasta en 34% de los pacientes, pero también hay presentaciones de síntomas individuales como ánimo depresivo (64%), enojo (64%), irritabilidad (56%) y desesperanza (42%) que son más frecuentemente reportadas. La naturaleza heterogénea de la depresión en EM, y el riesgo de confundir ciertas quejas somáticas frecuentes (como somnolencia Y fatiga) con síntomas depresivos, pueden hacer que se sobrevalore de manera errónea el diagnóstico de depresión. Por lo tanto, es recomendable darle mayor peso a la presencia de ánimo triste como síntoma cardinal, y ser más reservados al valorar los "síntomas vegetativos"<sup>xii</sup>.

La dificultad para diferenciar ciertos síntomas somáticos propios de la EM y atribuirlos a la depresión se ejemplifica bien en el caso de la fatiga. Este síntoma es uno de los más frecuentemente referidos por los pacientes, con lo que se ha hecho el cuestionamiento de si se trata de un síntoma neurológico o psicológico. Algunos autores, refieren que es un síntoma neurológico característico de la EM, que es diferente a la fatiga de las personas normales y que por sí mismo puede alterar la capacidad de concentración, la memoria, el patrón sueño vigilia y puede agravar el ánimo bajo.

También se ha observado que el episodio similar al depresivo mayor que se observa en la depresión asociada a EM es diferente de la depresión mayor simple. Mientras que el cuadro típico en esta última se caracteriza por aislamiento, apatía, culpa y minusvalía, en la esclerosis múltiple predominan la irritabilidad, las preocupaciones excesivas y la desesperanza.

Si bien, algunos casos de EM han debutado con sintomatología psiquiátrica, esta presentación es la excepción. En dos reportes<sup>xiii xiv</sup> se encontró que 17% y 19% de los

pacientes con EM buscaban apoyo psiquiátrico previo a una valoración neurológica. Los autores afirman que la patología mental puede preceder a la sintomatología neurológica, pero que no es posible llegar a conclusiones inequívocas de una patogénesis en común, ya que las dos patologías son frecuentes en la población. Por otro lado, puede llegar a ser muy difícil documentar retrospectivamente, los primeros, síntomas neurológicos, frecuentemente sutiles, con los que debutan los pacientes. Se conoce que hay un lapso de tiempo entre el inicio de la sintomatología y la realización del diagnóstico de EM. Esto complica el estudio de la relación de las alteraciones mentales y los síntomas neurológicos como presentación de la EM.

Al tomar en cuenta la duración de la enfermedad y el grado de discapacidad, como factores etiológicos en la depresión de los pacientes con EM, también encontramos datos contradictorios. Mientras que autores como Mc Ivor<sup>xv</sup> reportaron una asociación positiva entre depresión y discapacidad física, otros autores<sup>xvi</sup> no encontraron asociación entre depresión y alteraciones emocionales por un lado, y duración, severidad y curso de la enfermedad por el otro.

### **Remisiones y Exacerbaciones**

El reporte más significativo que se realizó para aclarar si la depresión se asocia a las exacerbaciones o remisiones de EM lo realizó Dalos<sup>xvii</sup>, en un estudio longitudinal en el que durante un año les realizó mensualmente el Cuestionario General de Salud, a pacientes con EM. Utilizó como grupo control a pacientes con lesiones medulares. Se reportó un puntaje total mayor en la escala, en pacientes con EM. La discusión es que el puntaje fue a expensas de los ítems que medían disfunción social y quejas somáticas, y no los que medían depresión y ansiedad. Este resultado, puede ser el reflejo de una reacción de ajuste al deterioro neurológico, pero no tiene relación con la fenomenología de la depresión.

### **IRM y Depresión**

Se han reportado varios estudios con asociación de estas dos variables. Desgraciadamente, han tenido fallas metodológicas. Honer<sup>xviii</sup> comparó las lesiones de 8 pacientes con EM y psicopatología con las lesiones de 8 pacientes sin alteraciones mentales. Los resultados, de acuerdo al DSM-III fueron depresión mayor (3), trastorno bipolar (2), alucinosis orgánica (1), síndrome orgánico afectivo (1), y cambio de personalidad (1). Las fallas en este estudio son el número de pacientes (depresión=4) y el poder de resolución del resonador (0.15 tesla), que puede ser poco sensible para observar ciertas lesiones. Los dos grupos no difirieron en la cantidad total de lesiones, pero el grupo con psicopatología tenía más lesiones temporales. Reischies<sup>xix</sup> encontró una asociación entre lesiones frontales y periventriculares con psicopatología. Su falla metodológica fue el método de medición de enfermedad mental. El estudio de Pujol<sup>xx</sup>, ofrece la mejor evidencia de un vínculo entre patología cerebral y depresión. Los autores se enfocaron en áreas frontales, y aunque utilizaron un cuestionario de depresión autoaplicable ( que no es diagnóstico ), encontraron que lesiones en la sustancia blanca suprainular izquierda, que incluye el fascículo arcuato, explicaban un puntaje estadísticamente significativo de varianza para depresión de 17%. En otros estudios no se encontraron hallazgos significativos. Los principales problemas metodológicos fueron el método de evaluación psiquiátrica, los parámetros de RM y el análisis de datos de los hallazgos de las IRM.

## Relevancia

El estado de discapacidad, depresión y ansiedad son determinantes importantes de la calidad de vida en pacientes con esclerosis múltiple. Efectivamente Janssens et al estudiaron la relación entre la influencia que tanto la depresión y la ansiedad tienen sobre el estado de discapacidad y la calidad de vida de los pacientes con EM. Estudiaron prospectivamente una cohorte de reciente diagnóstico conformada por 101 pacientes. Utilizaron las escalas de Expanded Disability Status Scale (EDSS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) y SF - 36 para calidad de vida. La relación entre las escalas EDSS y la SF - 36 fueron examinadas usando el análisis de regresión sin y con ajuste para ansiedad y depresión. Los efectos de la interacción fueron investigados al comparar la relación entre EDSS y calidad de vida en pacientes con niveles altos y bajos de ansiedad y depresión. En el análisis ajustado, EDSS se relacionó significativamente a todas las escalas de salud mental y física SF - 36. Después del ajuste para la ansiedad y la depresión, EDSS se relacionó significativamente únicamente con las escalas SF - 36 de funcionamiento físico, papel de la condición física y escala de dolor corporal. La relación entre EDSS y esas escalas SF-36 fue consistentemente mayor en pacientes con más síntomas de ansiedad o depresión, sugiriendo que la ansiedad y la depresión fortalecieron la asociación de EDSS en aquellas escalas de salud SF-36. Después del ajuste para la ansiedad y depresión, EDSS no se relacionó significativamente a las escalas de salud mental SF-36 y la escala de salud general. Este hallazgo es compatible con la hipótesis que la ansiedad y depresión son los factores mediadores en la asociación de EDSS con esas escalas SF - 36. El tamizaje de los síntomas de ansiedad y depresión se recomienda en los estudios que usan calidad de vida como una medida resultante del tratamiento o eficacia de la intervención.

La depresión se ha citado como un posible efecto adverso del interferón beta-1b (IFNβ-1b) en la esclerosis múltiple. En un estudio llevado a cabo por Borras et al en España para determinar los cambios emocionales en pacientes con EM con brote y remisión durante los 2 primeros años de tratamiento con IFNβ-1b, se evaluaron 90 pacientes al inicio del tratamiento con dicho fármaco y durante un periodo de 2.5 años. Setenta y cinco pacientes fueron evaluados a los 12 meses de tratamiento y 56 pacientes a los 24 meses de tratamiento. Para el abordaje de los pacientes se usaron las escalas de Hamilton Depression Rating Scale, Beck Depression Inventory y el State-Trait Anxiety Inventory. Los autores encontraron mejoría ligera pero no estadísticamente significativa en el estado emocional después de el primer y segundo año de tratamiento concluyendo que el interferón beta no incrementa la depresión o la ansiedad en pacientes con EM de tipo brote remisión, durante los primeros años de tratamiento<sup>xxi</sup>.

## 2.2 EM Y TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR

Los cuadros de manía pueden ocurrir en varias enfermedades físicas, y como consecuencia al uso de drogas. Cuando esto ocurre, se llama manía secundaria para diferenciarla de su manifestación más común dentro del trastorno afectivo bipolar primario. El término correcto para diagnosticar a los cuadros maniatiformes secundarios según el DSM-IV-TR es trastorno del estado de ánimo asociado a enfermedad médica general (tabla 1) con el subtipo, con características maniacas o hipomaniacas. Si los

síntomas de manía están presentes junto con los de depresión y ninguno predomina, el tipo de se describe como mixto. Sin embargo, en la literatura se sigue utilizando trastorno afectivo bipolar tipo I o tipo II en pacientes con EM que presentan cuadros de manía (tabla 3) e hipomanía (tabal 4) respectivamente.

#### **Criterios para el episodio maníaco**

- A. Un período de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos 1 semana (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización)
- B. Durante el período de alteración del estado de ánimo han persistido 3 (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es irritable) y ha habido en grado significativo
  1. autoestima exagerada o grandiosidad
  2. disminución de la necesidad de dormir (o.ej. se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño)
  3. más hablador de lo habitual o verborrérico
  4. fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado
  5. distractibilidad (p.ej. la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes)
  6. aumento de la actividad intencionalidad (ya sea, socialmente, o en el trabajo o los estudios, o sexualmente) o agitación psicomotora
  7. implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p.ej. enzarzarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas.
- C. Los síntomas no cumplen los criterios para episodio mixto
- D. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.

**Tabla 3. Criterios para episodio maníaco**

#### **Criterios para el episodio hipomaniaco**

- A. Un período diferenciado durante el que el estado de ánimo es persistentemente elevado, expansivo o irritable durante al menos 4 días y que es claramente diferente del estado de ánimo habitual.
- B. Durante el período de alteración del estado de ánimo han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es solo irritable) y ha habido en un grado significativo:
  - 1. autoestima exagerada o grandiosidad
  - 2. disminución de la necesidad de dormir (ej. se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño)
  - 3. más hablador de lo habitual o Verborreico
  - 4. fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado
  - 5. distractibilidad (p.ej. la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes)
  - 6. aumento de la actividad intencionalidad (ya sea, socialmente, o en el trabajo o los estudios, o sexualmente) o agitación psicomotora implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p.ej. enzarzarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas).
- C. El episodio está asociado a un cambio inequívoco de la actividad que no es característico del sujeto cuando está asintomático.
- D. La alteración del estado de ánimo y el cambio de la actividad son observables por los demás.
- E. El episodio no es suficientemente grave como para provocar un deterioro laboral o social importante o para necesitar hospitalización, ni hay síntomas psicóticos.

#### **Tabla 4 Criterios de episodio hipomaniaco**

Existen varios reportes de casos de EM que debutan con cuadros de manía, y de EM con trastorno bipolar con ciclaje rápido. Estos casos no alcanzan a aclarar si la comorbilidad es mayor a la esperable por la casualidad.

Un autor que se dio a la tarea de aclarar esto fue Hutchinson<sup>xxii</sup> en 1993 quién describió una serie de 10 pacientes con enfermedad bipolar, que debutaron con síntomas afectivos varios años previos al inicio de los síntomas neurológicos. Los pacientes fueron seleccionados en un periodo de 10 años y eran parte de una base de datos de 550 pacientes con EM, lo que demostró una prevalencia de enfermedad bipolar en EM de 1.2%. Cinco de los 10 pacientes contaban con IRM al inicio de su enfermedad psiquiátrica. Se observaban cambios en sustancia blanca compatibles con EM. En dos de los casos también se observó atrofia cerebral. Basándose en estos hallazgos, los autores concluyeron que la manía puede ser una forma de presentación de la EM.

Otro estudio realizado en la comunidad de Monroe, New York se obtuvo una evidencia más sólida de la asociación de estas dos enfermedades. Schiffer<sup>xxiii</sup> trató de rastrear a todos los pacientes con EM y trastorno bipolar de la comunidad (población 702 238). Asumiendo el riesgo a lo largo de la vida de 0.77% y 100/100 000 para enfermedad bipolar y EM respectivamente, la tasa esperada de comorbilidad se estimó en 5.4. Sin embargo, se encontró el doble de pacientes con la asociación de las dos enfermedades. En todos los casos el proceso de desmielinización precedía al primer episodio afectivo por lo menos por un año.

Joffe<sup>xxiv</sup> les realizó la SADS-L (Schedule for affective disorders and Schizophrenia) a 100 pacientes consecutivas que acudieron a recibir atención en un centro de tercer nivel. Para realizar el diagnóstico de trastorno bipolar se requería que las pacientes tuvieran historia de depresión o hipomanía y que hubieran buscado valoración psiquiátrica. No obstante estos criterios tan rígidos, a 13% de los pacientes se les realizó el Dx de trastorno bipolar, lo que se encuentra muy por encima de la tasa del 1% en la población general. Se piensa que en este reporte hay una sobrestimación de la asociación, pero aún así el estudio apunta a una alta prevalencia de manía en la EM.

### **Mania inducida por esteroides**

Las alteraciones afectivas provocadas por esteroides son bien conocidas. Los episodios maniatiformes de leves a moderados son esperables hasta en la tercera parte de los pacientes a los que se les trata con estos fármacos. En un estudio<sup>xxv</sup> retrospectivo que incluyó a 50 pacientes con EM, cuyo objetivo era estudiar la manía inducida por esteroides, se averiguó: a) si el medicamento se tomó como indicado, b) el intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la presentación de los síntomas psiquiátricos, y c) el tiempo transcurrido entre la suspensión del medicamento y la desaparición de los síntomas. Nueve pacientes desarrollaron manía o hipomanía en el curso del tratamiento. Existió una relación temporal estrecha entre el inicio de la toma de medicamentos y los síntomas afectivos, y entre el cese del tratamiento y la remisión de la manía. Solo en un paciente el afecto elevado persistió y se agravó con el tiempo, hasta llegar a un episodio maníaco con síntomas psicóticos que se transformó a un episodio depresivo al discontinuar el ACTH. También se realizó una búsqueda de predictores clínicos para desarrollar manía en pacientes tratados con ACTH, ya que los tratados con prednisona tienen menor riesgo de desarrollar alteraciones afectivas. Los factores de riesgo son: el antecedente de haber presentado un episodio depresivo antes o después del diagnóstico de EM, historia familiar de depresión unipolar o alcoholismo.

### **IRM en pacientes con trastorno bipolar y EM**

En los pacientes con enfermedad bipolar primaria se han observado hiperintensidades periventriculares y en sustancia blanca, así como un tercer ventrículo alargado y disminución de volumen de lóbulos temporales. Las intensidades periventriculares descritas tienen ciertas similitudes a las observadas en pacientes con EM lo que podría sugerir una etiología en común, o bien que la enfermedad bipolar se presenta por una alteración en la mielinización. Sin embargo, las lesiones en EM son más ubicuas que las observadas en TAB. No se han realizados estudios importantes acerca de los cambios cerebrales y las alteraciones afectivas en EM. Finalmente, se ha llegado a la conclusión que la IRM es un buen método para observar lesiones de sustancia blanca, pero que los hallazgos son inespecíficos.

### **Diagnóstico diferencial con Euforia**

Por muchos años, la euforia se ha considerado el estado mental anormal patognomónico de la EM. En 1926 Cotrell y Wilson<sup>xxvi</sup>, reportaron esta alteración en dos terceras partes de su muestra de pacientes. Describieron cuatro estados clínicos: "bienestar mental" o "euforia esclerótica" caracterizada por un buen humor persistente; "bienestar físico" o "eutonia esclerótica" en donde se observaba indiferencia de las pacientes hacia sus discapacidades físicas; "pes sclerotica", estado de optimismo inapropiado hacia el futuro; y labilidad emocional. La euforia tiene ciertas características similares a la hipomanía con respecto al ánimo elevado, pero carece del aumento de actividad motora e hiperergia. La euforia es persistente y no fluctuante y se debe de considerar como un cambio de personalidad diferenciándola de la

hipomanía. La euforia es considerada una manifestación de la EM tardía, en la que existe extenso daño cerebral. La euforia se ha reportada asociada a discapacidad física avanzada, deterioro cognoscitivo, curso progresivo, lesiones frontales y ventrículos alargados en IRM.

### **2.3 EM y RISA Y LLANTO PATOLÓGICO**

La risa y el llanto patológico han sido descritas en varias patologías cerebrales, como enfermedad de Alzheimer, infarto cerebral, tumores cerebrales, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple.

El primero en realizar una definición clínica rigurosa de llanto y risa patológicos fue Poeck<sup>xxvii</sup> en 1969, quién distinguió esta manifestación de otras como labilidad emocional, que describió como episodios de risa excesivos, pero apropiados a la situación que los acompañaba; euforia, que es un tono afectivo constante e inapropiado; y llanto o risa secundarios a sustancias de abuso, psicosis o como parte de una conducta histriónica. En contraste, la risa y el llanto patológico es un síndrome diferente provocado por una desinhibición del componente motor de la expresión facial. Describió cuatro componentes en el síndrome: respuesta a estímulos no específicos; ausencia de una relación entre el cambio del estado de ánimo y la expresión observable; ausencia del control voluntario de la expresión facial; y una ausencia de un cambio en el estado de ánimo que normalmente debe exceder en tiempo a la risa o al llanto. En muchas ocasiones no se presentan los cuatro componentes.

Resulta de utilidad conceptualizar los cambios en el estado de ánimo y en el afecto en la EM como en un continuum. En un extremo se encuentran los pacientes con un diagnóstico claro de trastorno depresivo que presentan las quejas subjetivas de ánimo bajo, junto con cambios objetivos en el afecto. En el otro extremo de la dimensión se pueden encontrar pacientes que cumplen los criterios estrictos de risa y llanto patológico, con descontrol del afecto sin las quejas subjetivas de estado de ánimo bajo o elevado. Entre estos dos polos, se presentan pacientes que pueden mostrar diferentes grados de labilidad emocional, sin llenar criterios para ninguno de los primeros trastornos descritos. Feinstein estimó que uno de cada cinco pacientes que reciben atención en una clínica encajan en este cuadro clínico. Estos pacientes pueden pasar no diagnosticados, y su malestar clínico interpretado como una reacción a tener EM. Esto es una falta médica importante, ya que la patología afectiva puede resultarles muy molesta y discapacitante. Por demás la respuesta al tratamiento generalmente es muy buena.

#### **Prevalencia**

La mejor respuesta a la pregunta de la prevalencia de risa y llanto patológico en EM no las otorga Feinstein<sup>xxviii</sup> en un estudio de casos y controles de 152 pacientes con criterios para EM en los que se buscó risa y llanto patológico según los criterios de Poeck. Aparte, se les realizó la escala de risa y llanto patológico (PLACS). Resumiendo los hallazgos, se encontró que el 10% de una muestra grande de pacientes de la comunidad con EM se diagnosticaron con risa y llanto patológico. El estudio fue meticuloso en excluir pacientes cuyo problema principal fuera el de labilidad emocional, aunque esta separación según la PLACS no siempre resulta posible. En cuanto a los resultados demográficos y de perfil de la enfermedad la risa y llanto patológico se presenta sin predilección por género, duración de enfermedad, discapacidad física ni origen de lesiones en tallo cerebral. Utilizando los criterios de Poecks se observó que los pacientes con risa y llanto patológico, en efecto, no experimentaban mayor malestar emocional, pero se encontraban con más compromiso intelectual, lo que supone un compromiso cerebral más extenso, que los pacientes sin el síndrome.

## **Etiología**

Se han implicado tres niveles anatómicos como parte de la etiología de este síndrome: la corteza como controlador, los núcleos bulbares como efectores fisiológicos, y el hipotálamo como estructura integradora de las dos primeras<sup>xxxix</sup>. Otros autores<sup>xxx</sup>, hicieron un esfuerzo por diferenciar el afecto patológico con y sin parálisis pseudobulbar. En el primero, están involucrados la corteza motora piramidal bilateral, y los tractos piramidales, sin estar clara la participación de la corteza premotora y sus vías descendentes a la formación reticular del tallo cerebral. En la risa y llanto patológico sin parálisis pseudobulbar, se han encontrado lesiones unilaterales o bilaterales en áreas prefrontales basales, lóbulo temporal medial, diencéfalo y tegmento del tallo cerebral. El afecto patológico, también se ha asociado a alteraciones hemisféricas: la risa patológica se ha observado en el daño hemisférico derecho, y el llanto patológico en el daño hemisférico izquierdo. Se supone que lesiones destructivas, liberan al hemisferio contralateral, produciendo el síntoma. En este sentido las lesiones irritativas producirían lo contrario. Esto es observable en las crisis gelásticas en epilepsia con foco en el lóbulo temporal izquierdo.

## **2.4 EM Y PSICOSIS**

La asociación entre EM y psicosis es infrecuente lo que explica la bibliografía escasa del tema. Sin embargo, la asociación es interesante por ciertas razones que incluyen la posibilidad de que la desmielinización y la psicosis: 1) guarden una compartida patogénesis viral, 2) el hecho de que la psicosis se relacione a una base neurológica de peso y los problemas de tratamiento de la psicosis en un paciente comprometido neurológicamente.

### **Características Diagnósticas**

En el contexto de la EM la psicosis se clasifica de acuerdo al DSM-IV como Psicosis asociada a una condición médica general. (Tabla 4). Una cuestión a aclarar y que desde el diagnóstico se nos plantea es el dilema de si la psicosis es debida a la EM. Dado que que la prevalencia a lo largo de la vida de presentar una enfermedad psicótica como esquizofrenia es del 1% y de EM de 0.1- 0.0.% es posible que los dos trastornos se presenten juntos por mera casualidad cada 0.5-1 en 100,000 casos. Por lo tanto, para realizar una inferencia etiológica con algún grado de certeza, tienen que estar presentes factores que le den soporte a una validez descriptiva, predictiva y de constructo.

Para empezar, debe existir una asociación temporal entre el inicio, exacerbación y remisión entre la EM y la psicosis. En un estudio de revisión de Davison y Bagley<sup>xxxi</sup> se encontró que en 36% de los casos, los síntomas neurológicos y psiquiátricos aparecieron al mismo tiempo. Es más, en 61.5% de los casos, la psicosis apareció ya sea dos años previos o después del inicio de los síntomas neurológicos. Esta asociación temporal en dos terceras partes de los casos, llevó a los autores a concluir, que, si bien, la psicosis secundaria a EM es rara, cuando si se presenta, el proceso de desmielinización estaba muy probablemente implicado en la patogénesis.

Una segunda recomendación del DSM-IV es la presencia de características que se podrían considerar atípicas para una psicosis primaria. (p.ej. alucinaciones visuales y olfatorias). En un estudio<sup>xxxii</sup> que pretendía estudiar este punto se examinaron las notas de 10 casos de pacientes psicóticos con EM tratados en un centro de tercer nivel de referencia. Los delirios persecutorios ocurrieron en dos terceras partes de los casos. Alteraciones o cambios preceptuales, como alucinaciones "menores" ej: música, ruidos)

se encontraron en 60% de los pacientes. En una tercera parte de los pacientes se encontraron ideas delirantes de control y de contenido sexual o fantástico. Solo en un paciente se documentaron ideas delirantes de referencia. Dentro del perfil clínico llamaba la atención la falta de fenómenos alucinatorios complejos. Otra observación clínica<sup>xxxiii</sup> es la preservación de la respuesta afectiva, y la ausencia de síntomas negativos asociados a esquizofrenia (ej. Apatía, pobreza del lenguaje y pensamiento, afecto aplanado)

La edad promedio de presentación de psicosis en esquizofrenia es de 23 años, mientras que en EM se observan edades mayores 36.6<sup>xxxiv</sup>.

## 2.5 EM y ALTERACIONES COGNOSCITIVAS

Dentro de la sintomatología de la esclerosis múltiple se puede presentar el déficit cognoscitivo, el cual también repercute en la vida laboral y social del paciente incluyendo las relaciones familiares afectando la calidad de vida de los pacientes. Las primeras descripciones de estos trastornos fueron hechas en 1,868 por Vulpian y Charcot<sup>xxxv</sup>, quienes al respecto describieron que "hay una notable disminución de la memoria; los conceptos se forman lentamente; las facultades intelectuales y emocionales están alteradas".

El primer estudio epidemiológico al respecto en pacientes con esclerosis múltiple fue realizado en 1,929 por Ombredane<sup>xxxvi</sup> quien encontró una prevalencia de 72% de trastornos de la memoria y 12% de los enfermos con demencia franca. Estudios posteriores hasta antes de 1,960 únicamente hacían referencia a los síntomas mentales de la esclerosis múltiple sin detallar si estos se referían a trastornos de memoria, afecto, etc.

Ya para 1, 960 es cuando se empiezan a utilizar instrumentos mas validados para la evaluación de los trastornos neuropsiquiátricos específicos de estos pacientes discriminando los trastornos cognitivos per se de los psicoafectivos, iniciándose ya para los años ochenta la correlación entre los hallazgos encontrados en los test neuropsicológicos y la ubicación topográfica<sup>xxxvii</sup>.

La intensidad del deterioro cognitivo es variable en cada paciente y su evolución es inicialmente insidiosa, también puede guardar cierta relación con el grado de afección estructural y en los casos más graves, se puede presentar como se menciono antes un cuadro franco de demencia subcortical<sup>xxxviii, xxxix, xl</sup>, con trastornos de la atención, fallas de abstracción y juicio y también fallas memoria e intelecto<sup>xli</sup>, lo cual puede ser constante en fases avanzadas de la enfermedad<sup>xlii</sup>. Esta afección se pasa usualmente por alto debido a la ocurrencia simultanea de trastornos del estado de animo, integridad relativa del lenguaje lo cual es tomado inicialmente como un buen indicador general de la integridad de las funciones mentales<sup>xliii, xliv, xlv</sup>. La frecuencia del deterioro cognoscitivo puede oscilar entre el 45-65%<sup>xlvi</sup> siendo grave en un 6-10%<sup>xlvii</sup>.

Las funciones cognoscitivas más frecuentemente afectadas en la esclerosis múltiple son: la atención mantenida<sup>xlviii</sup>, la fluidez verbal<sup>xxxviii, xlvi</sup>, el razonamiento abstracto<sup>xxxv</sup>, la percepción visoespacial<sup>xxxviii</sup>, la resolución de problemas y la formación de conceptos<sup>xlviii, xlix</sup>. La memoria no está afectada en lo que se refiere a la capacidad de codificación y almacenamiento de los datos a lo largo del tiempo, sino que la alteración

es secundaria a problemas en el aprendizaje, cuya causa puede ser la atención defectuosa<sup>ii</sup>, y a problemas en la fase de recuperación de la información<sup>iii,iiii</sup>.

Drake et al realizaron un estudio cuyo objetivo fue investigar el patrón específico de desempeño en tareas de memoria episódica en pacientes con EM, con interés particular en los aspectos cualitativos y estratégicos del proceso de aprendizaje. Para esto evaluaron 20 pacientes con diagnóstico de EM (criterios de Poser) y 20 controles normales, apareados por edad y nivel educacional, Para la evaluación de la memoria episódica se utilizó la batería de memoria de Signoret (versión modificada). Los pacientes con EM presentaron un peor desempeño en las tareas de aprendizaje serial y de recuerdo serial respecto a los controles. En las pruebas de reconocimiento ambos grupos presentaron rendimientos similares. El desempeño mnésico de los pacientes con EM se halló comprometido en la mayoría de las pruebas de memoria. Si bien presentaron el patrón subcortical "clásico" (desempeño deficitario en recuerdo libre diferido y normal en el reconocimiento), los hallazgos sugieren un compromiso mayor de la función mnésica que el tradicionalmente descrito<sup>iv</sup>.

Vicens<sup>xlv</sup> estudió 50 pacientes con EM definida, según los criterios de Poser y 50 controles sanos en correspondencia con el sexo, edad y nivel cultural de los pacientes, encontrando afección principalmente en la atención-concentración en relación a los controles, siendo mayor la afectación en reafición al tiempo de evolución, mayor discapacidad y formas secundariamente progresivas.

Franklin y col<sup>xlviii</sup> encontraron alteración en la memoria inmediata, Rao y col la encontraron en la memoria a largo plazo<sup>iii</sup> y también en la memoria reciente<sup>xxviii</sup>. Grant y col<sup>v</sup> encontraron alteraciones en el aprendizaje y en la memoria a corto y largo plazo, afectando tanto a las capacidades verbales como a las no verbales. Pelosi y col<sup>vi</sup> estudiaron un grupo 24 pacientes de EM y 24 controles, encontrando disfunción subclínica en la memoria a corto plazo tipo memoria de trabajo o "*working memory*" en los pacientes en estadios iniciales de su enfermedad previo al desarrollo de síntomas clínicos de deterioro cognitivo, lo cual en esta etapa de la enfermedad enfermedad, parece restringido a los procesos involucrados en la formación y el reconocimiento o "*retrieval*" de los recuerdos.

Comi y Martinelli<sup>xliii</sup> reconocen tres tipos de déficit cognitivo en cuanto a clínica y evolución:

1. La demencia subcortical de curso insidioso es la forma más frecuente en fases avanzadas de la enfermedad.
2. Los déficit cognitivos aislados o específicos, como déficit de memoria, afasia, apraxia, agnosia, pérdida de concentración, disminución de la atención, cambios de comportamiento y modificaciones de la personalidad: son infrecuentes, pueden ser síntomas iniciales de la enfermedad, suelen ser transitorios y van seguidos de recuperación completa o casi completa<sup>xlv</sup>.
3. Demencia aguda reversible: se da algunos pacientes, usualmente muy jóvenes con numerosas lesiones activas en la RM.

Estudios recientes realizados en pacientes que reciben interferón demostraron que este puede entretener el avance de la afección cognitiva después del primer año de administración.

En cuanto a la relación entre la discapacidad y la demencia algunos estudios han encontrado asociación directamente proporcional entre ambas<sup>xxxviii,lvii</sup>, sin embargo en otros estudios no se ha podido demostrar dicha relación<sup>lviii,lix</sup> y que más bien puede existir grave afección cognitiva sin que existan mayores afecciones físicas. De hecho hay pobre correlación entre la medición de la Escala de Estado de Discapacidad Ampliada de Kurtzke (EDSS)<sup>lx</sup> y la afección cognoscitiva. En un estudio de Comi et al<sup>lxi</sup> se demostró que no existía relación entre el grado de discapacidad de pacientes con EM primariamente progresiva y el grado de deterioro cognitivo, siendo usualmente normal la función cognitiva en pacientes con EM primariamente progresiva con discapacidad severa. En dicho estudio se compararon dos grupos de pacientes: los que tenían EM progresiva primaria y los que tenían EM progresiva secundaria, encontrando la afección cognitiva en el 53% de pacientes con EM secundaria progresiva versus el 7% en las primarias progresivas, teniendo el primer grupo mayor carga de lesiones cerebrales global que el segundo grupo.

Feinstein y col<sup>lxii</sup> realizaron un seguimiento durante 4 años y medio a 35 pacientes con lesiones clínicas únicas similares a las de la EM (neuritis óptica, lesión en tronco cerebral o lesión medular) valorando la RM cerebral y una serie de tests cognitivos y psiquiátricos iniciales y al final del período de seguimiento. Compararon la RM con la realizada a 30 sujetos control sanos. De los 35 pacientes, 19 (54%) evolucionaron a una EM clínicamente definida, quedando 16 (46%) con una única lesión. Encontraron mayores alteraciones en los pacientes con EM, en el recuerdo inmediato de una historia y a los 30 minutos, en el PALT (*Paired-Associate Learning Test*)<sup>lxiii</sup>, en la atención auditiva, en el subtest de depresión del HAD (Escala de Ansiedad y Depresión en el Hospital)<sup>lxiv</sup> y en el SSSI (*Social Stress and Support Interview*)<sup>lxv</sup>, aunque únicamente las diferencias resultaron significativas en las formas progresivas de EM con mayor número de lesiones en RM y alteración de la atención auditiva, así como de forma general entre el total de lesiones en la IRM y la alteración en la memoria visual.

Un estudio de Kujala y col<sup>lix</sup> mostro deterioro cognoscitivo de aquellos pacientes cuyos test iniciales mostraron compromiso, con estabilidad de los test neuropsicologicos en los pacientes que no habian tenido ninguna afectación inicial durante el seguimiento de 3 años.

El aumento del tamaño ventricular, el grado de desmielinización periventricular y la atrofia del cuerpo calloso se han correlacionado con la alteración cognitiva; las lesiones periventriculares y frontales se consideran las principales causantes, debido a la desconexión corticosubcortical o corticocortical que producen<sup>lxiii</sup>. Las lesiones en áreas subcorticales parecen tener mayor repercusión al interrumpir las largas conexiones intrahemisféricas entre las áreas asociativas. Sin embargo la relación entre los hallazgos de IRM y la afección cognoscitiva no siempre correlacionan, probablemente por la existencia de lesiones patológicas aun no detectadas por la IRM<sup>lxiii</sup>, de tal forma que pueden encontrarse lesiones en la IRM en un paciente sin mayor compromiso de las funciones cognitiva y viceversa<sup>lxvi</sup> en su estudio.

El estudio de Rao y col<sup>lii</sup> trató de correlacionar los resultados de los test neuropsicologicos con los hallazgos de IRM de 53 pacientes con EM. En dicho estudio se evaluaron tres variables en la RM:

1. Area total de lesión (ATL)
2. Relación entre el volumen ventricular y el del cerebro (RVC)
3. Tamaño del cuerpo calloso (TCC)

Encontrando que el ATL efectivamente tenía buen valor predictivo para deterioro cognitivo principalmente memoria reciente, razonamiento abstracto, lenguaje y resolución de problemas visuoespaciales. El TCC se correlacionó con rapidez de procesamiento mental y rapidez de solución de problemas. El RVC no se relacionó con ningún otro aspecto evaluado en los test neuropsicológicos.

En otro estudio de Damian y col<sup>xvii</sup> donde correlacionó la distribución de lesiones en la sustancia blanca por IRM, su tamaño y los test neuropsicológicos en 22 pacientes con distrofia miotónica que tenían lesiones subcorticales y 39 pacientes con EM, con lesiones periventriculares notaron que las lesiones inmediatamente subyacentes a la corteza parecen causar los déficit cognitivos.

---

<sup>i</sup> Whitlock FA, Siskind MM. (1980) Depression as a major symptom of multiple sclerosis *Journal of Neurology, neurosurgery and psychiatry*, 39, 1008-13

<sup>ii</sup> Joffe RT, Lippert GP (1987) Mood Disorder and Multiple Sclerosis, *Archives of Neurology*, 44, 376-8

<sup>iii</sup> Minden SL, Orav J, Reich P. (1987) Depression in multiple sclerosis *General Hospital Psychiatry* 9, 426-434.

<sup>iv</sup> Minden SL, Orav J, Reich P. (1987) Depression in multiple sclerosis *General Hospital Psychiatry* 9, 426-434.

<sup>v</sup> Schiffer RB, Caine ED, Bamford KA, Levy S. Depressive Episodes in patients with multiple sclerosis. *American journal of Psychiatry*, 140, 1498-500

<sup>vi</sup> Joffe RT, Lippert GP, Gray TA, Sawa G, Horvath Z. (1987a) Mood Disorder and Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 44, 376-8.

<sup>vii</sup> Sadovnik AD, Remick RA, Allen J et al. (1996) Depression and Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46, 628-632.

<sup>viii</sup> Schubert DSP, Foliant Rh (1993) Increases depression in multiple sclerosis A meta-analysis. *Psychosomatics*, 34, 124-30.

<sup>ix</sup> Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA (1989) Cognitive disturbance in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 46, 1113-19.

<sup>x</sup> Ron MA, Logsdail SJ. (1989) Psychiatric morbidity in multiple sclerosis: a clinical and MRI Study. *Psychological Medicine* 19, 887-95

<sup>xi</sup> Minden SL, Schiffer RB, (1990) Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Archives of Neurology*, 47, 98-104.

<sup>xii</sup> Nyenhuis DL, Rao SM, Zajecka JM, Luchetta T, (1995) Mood Disturbance Versus other symptoms of depression in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1, 291-6.

<sup>xiii</sup> Schiffer RB, Babigian HM (1984) Behavioural disturbance in multiple sclerosis, temporal lobe epilepsy and amyotrophic lateral sclerosis; an epidemiologic study. *Archives of Neurology* 41, 1067-9

<sup>xiv</sup> Stenager E, Jensen K (1988) Multiple sclerosis: correlation of psychiatric admissions to onset of initial symptoms. *Acta Neurologica Scandinavica* 77, 414-17.

<sup>xv</sup> Mc Ivor GP, Riklan M, Reznikoff M (1984) Depression in multiple sclerosis as a function of length and severity of illness, age, remissions and perceived social support. *Journal of Clinical Psychology*, 40, 1028-33

<sup>xvi</sup> Rabins PV, Brooks BR, O'Donnell P et al, (1986) structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis. *Brain*, 109, 585-97

<sup>xvii</sup> Dalos NP, Rabins PV, Brooks PR, O'Donnell P. (1983) Disease Activity and Emotional state in Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology* 13, 573-7.

<sup>xviii</sup> Honer WG, Hurwitz T, Li DKB, Palmer M (1987) Temporal lobe involvement in multiple sclerosis patients with psychiatric disorders. *Archives of Neurology* 44, 376-8

<sup>xix</sup> Reischies FM, Baum K, Brau H, (1988) Cerebral magnetic resonance imaging findings in multiple sclerosis. Relation to disturbance of affect, drive and cognition. *Archives of Neurology* 45, 1114-16.

<sup>xx</sup> Pujol J, Bello J, Deus J, Martí-Vilalta JL, Capdevila A (1997) Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology* 49, 1105-10

<sup>xxi</sup> C. Borràs, J. Ríó, J. Porcel, M. Barrios, M. Tintoré, and X. Montalban Emotional state of patients with relapsing-remitting MS treated with interferon beta-1b

*Neurology*, May 1999; 52: 1636.

<sup>xxii</sup> Hutchinson M, Stack J, Buckley P, (1993) Bipolar affective disorder prior to the onset of multiple sclerosis *Acta Neurologica Scandinavica*, 88, 388-93

<sup>xxiii</sup> Schiffer RB, Wineman M, Weitkamp LR (1986) Association between bipolar affective disorder and multiple sclerosis. *American journal of Psychiatry*, 143, 94-5

<sup>xxiv</sup> Joffe RT, Lippert GP, Gray TA, Sawa G, Horvath S. (1987) Mood disorder and multiple sclerosis *Archives of Neurology*, 44, 376-8

---

.

.

3.

.

0

### 3. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA

#### ESCALAS PSICOMÉTRICAS

##### 3.1 SCID-I

La Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos del Eje I del DSM IV (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders SCID-I) es una entrevista semiestructurada administrada por el clínico a pacientes psiquiátricos o personas de la comunidad para evaluar psicopatología. Este instrumento, se elaboró para realizar una amplia cobertura de los diagnósticos psiquiátricos de acuerdo al DSM-IV. El SCID-I consiste en una sección de datos generales del paciente seguidos de 9 módulos diagnósticos: Episodios afectivos, síntomas psicóticos, diagnóstico diferencial de los trastornos psicóticos, Uso de sustancias, ansiedad, trastornos somatomorfos, trastornos de la alimentación y trastornos de ajuste. Todos los módulos diagnósticos están planteados de tal forma que se puedan evaluar como presentes a lo largo de la vida o en el momento en el que se realiza la entrevista.

##### Características Psicométricas:

Confiabilidad: Debido a que la SCID-VC no constituye una entrevista completamente estructurada y exige el juicio clínico del entrevistador, la fiabilidad de la SCID-VC depende en gran medida de las circunstancias específicas en que se emplea. Empleando una versión anterior de la SCID del Eje I, se recogieron datos de 506 pares de entrevistas de seis centros diferentes como parte de un estudio de fiabilidad test-retest (Williams<sup>i</sup>). Se realizó un test muy estricto de la SCID, en el cual los sujetos fueron seleccionados al azar y los entrevistadores no tenían acceso a las historias clínicas o al personal que realizaba el tratamiento. Los valores de kappa de la SCID del Eje I variaron enormemente según diagnósticos y lugares, pero en general entraron dentro de los límites establecidos mediante otros instrumentos diagnósticos, como la National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule (DIS) (Robins y cols<sup>ii</sup>) y la Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS) (Endicott y Spitzer, 1978<sup>iii</sup>). Un elevado número de nuevos estudios que utilizan la SCID centrándose en grupos diagnósticos particulares han obtenido valores kappa mucho mayores, desde 0.70 hasta 1.00. Estos estudios usaron entrevistas por parejas grabadas en video para determinar su fiabilidad, y por tanto presentaron valores kappa más elevados debido a la ausencia de variabilidad en la información (Segal y cols., 1993<sup>iv</sup>, 1994<sup>v</sup> y 1995<sup>vi</sup>, Stratowski y cols<sup>vii</sup>, 1993 y 1995<sup>viii</sup>; Stukenberg y cols 1990<sup>ix</sup>)

##### Validez:

La validez de una técnica de evaluación diagnóstica ( validez de procedimiento) se refiere al consenso entre los diagnósticos obtenidos mediante dicha técnica con respecto a un modelo ideal. Por desgracia, no existe ningún modelo ideal para los diagnósticos psiquiátricos. Existen dificultades obvias en el uso de diagnósticos clínicos convencionales a modo de estándar, puesto que las entrevistas estructuradas han sido especialmente diseñadas para reducir las limitaciones propias de la entrevista clínica no estructurada. Spitzer ha propuesto un patrón "LEAD" que podría utilizarse para evaluar la validez de procedimiento de las entrevistas diagnósticas estructuradas (Spitzer, 1983<sup>x</sup>). Este patrón comprende la valoración longitudinal (L) realizada por expertos en diagnóstico (E) utilizando absolutamente (A) todos los datos (D) de que se dispone sobre los sujetos, como la información proporcionada por familiares y observadores clínicos. Aunque este patrón resulta conceptualmente atractivo, la dificultad de su puesta en práctica explica su escasa utilización. Un estudio (Skodol y cols 1988<sup>xi</sup>) en que se empleó el patrón LEAD

para evaluar entrevistas diagnósticas estructuradas comparó la validez de procedimiento de la SCID-II con la de una versión anterior del Personality Disorders Examination. Los resultados mostraron un consenso comparable (pero reducido) con el patrón LEAD. Una modificación del patrón LEAD fue utilizada en el estudio de Basco y cols que investigaba la utilidad de incorporar la SCID en el procedimiento de ingreso en un centro de salud mental comunitario. En un estudio con drogadictos realizado por Kranzler y cols<sup>xii</sup> 1995, los diagnósticos obtenidos mediante la SCID mostraron una validez superior en comparación con la entrevista clínica estándar de ingreso.

### 3.2 HAM-D

La escala de hamilton para depresión HAM-D<sup>xiii</sup> fue diseñada para evaluar la severidad de los síntomas depresivos en la enfermedad depresiva primaria, y es la más frecuentemente utilizada de las escalas dependientes del evaluador (observer-rated). Aunque se diseñó para su uso en trastornos depresivos primarios, ha sido ampliamente utilizada para medir síntomas depresivos en otras poblaciones. La escala de hamilton para depresión es una lista de 17 reactivos que se evalúan en un rango de 0-4 o 0-2, con un puntaje total de 50. Su administración debe ser realizada por médicos, psicólogos o trabajadores sociales con experiencia en pacientes psiquiátricos. Kearns<sup>xiv</sup> y Endicott<sup>xv</sup> compararon los puntajes del Ham-D con una medida global de severidad de depresión obteniendo los siguientes rangos: muy severa más de 23; severa 19-22; moderada 14-18; leve 8-13; y normal, menor de 7.

Características Psicométricas:

*Confiabilidad:*

La confiabilidad es aceptable en general, aunque puede variar según algunas condiciones. Gastfar and Gilsdorf<sup>xvi</sup>, en un estudio internacional que incluyó más de 120 pacientes, obtuvieron una consistencia interna medida por alpha de Cronbach de 0.48 antes del tratamiento y 0.85 después del tratamiento. Otro estudio con 141 pacientes obtuvo resultados de 0.76 (Rehm y O'Hara)<sup>xvii</sup>. Reynolds y Koback<sup>xviii</sup>, en 1995 en un estudio que incluyó a más de 300 pacientes obtuvieron un alpha de Cronbach de 0.92.

*Validez:* La validez de la escala ha sido evaluada por diferentes grupos quienes han obtenido correlaciones con medidas globales de severidad de depresión que varían de 0.65 a 0.90. Los resultados de la hamilton de depresión están altamente correlacionados con otros instrumentos observer rated como la escala para depresión Montgomery-Asberg. (MADRS), el Inventario de síntomas depresivos (IDS), y la escala de melancolía de BECH<sup>xix</sup>. Sin embargo, la validez no es alta en todas las poblaciones. Los síntomas depresivos en pacientes ancianos, quienes son más propensos a tener enfermedades médicas generales, pueden estar sobrevalorados por la presencia de síntomas somáticos incluidos en la escala. En un estudio de más de 500 pacientes mayores de 70 años con depresión y enfermedad médica general, 8 reactivos de la escala Ham-D resultaron posiblemente elevados por el trastorno somático acompañante (Linden, 1995)<sup>xx</sup>. Dentro de estos reactivos están los que miden ansiedad somática, síntomas gastrointestinales, síntomas somáticos generales, hipocondriasis, pérdida de peso, insomnio y funcionalidad laboral. Knesevich<sup>xxi</sup>, en 1977, consideró que un grupo de 6 reactivos (ánimo deprimido, culpa, retardo psicomotor, ansiedad, síntomas somáticos, intereses y trabajo) tenían mayor validez que toda la escala en general.

### 3.3 HAM-A

La escala para ansiedad de Hamilton fue diseñada para medir la severidad de síntomas ansiosos en trastornos ansiosos depresivos y otras enfermedades. Se trata de una escala semiestructurada y dirigida con 14 reactivos (estado de ánimo ansioso, tensión, miedo, insomnio, síntomas cognitivos, estado de ánimo depresivo, conducta durante la entrevista, síntomas somáticos sensitivos, síntomas cardiovasculares, síntomas respiratorios, síntomas gastrointestinales, síntomas genitourinarios, síntomas autonómicos y síntomas

somáticos musculares), que miden los síntomas en las 72 horas previas. Todos los reactivos se definen con criterios operacionales que van del 0 al 4.

Propiedades psicométricas:

Confiabilidad:

La escala presenta una consistencia interna (alfa de Cronbach) de 0.79 a 0.86. La confiabilidad interobservador es de  $r=0.74-0.96$ . Presenta una confiabilidad test-retest de una semana de 0.96.<sup>xxii</sup>

Validez:

El puntaje total de la Ham-A tiene buena correlación con puntajes de otras escalas que miden ansiedad incluyendo la escala de ansiedad de Covi ( $r=0.63-0.75$ )<sup>xxiii</sup> y el inventario de Beck para ansiedad ( $r=0.56$ ). Este último estudio se basó en una muestra de 367 pacientes con diferentes tipos de trastornos ansiosos de acuerdo al SCID.I. Se determinó que la Ham-A es capaz de distinguir pacientes con trastornos ansiosos de controles sanos.<sup>xxiv</sup>

### 3.4 NPI

El Inventario Neuropsiquiátrico fue diseñado por Cummings y cols<sup>xxv</sup>, con el fin de recoger información sobre la presencia de síntomas neuropsiquiátricos y conductuales en pacientes con alteraciones cerebrales. Aunque inicialmente se diseñó para ser aplicado en pacientes con Alzheimer y otras demencias, puede resultar útil para la valoración de cambios conductuales en otras situaciones.

La sintomatología estudiada hace referencia a los cambios producidos desde el comienzo de la enfermedad, y que se han mantenido en el último mes. Se valoran 10 aspectos: delirios, alucinaciones, disforia, ansiedad, euforia, agresividad, apatía, irritabilidad, desinhibición y conducta motriz anómala. Con posterioridad se añadieron dos aspectos más: trastornos del sueño y de la alimentación.

La información se obtiene a través de una entrevista con un cuidador que conozca bien al paciente. Cada una de las áreas exploradas incluye una pregunta exploratoria o de screening. Si se contesta de forma negativa a una cuestión se pasa a la siguiente y si la respuesta es afirmativa se explora la frecuencia e intensidad de la alteración. La puntuación de cada subescala se obtiene multiplicando el valor de la frecuencia (0-4) por el de la gravedad del síntoma (1-3). Por lo tanto, la puntuación máxima de cada subescala es de 12 puntos y la del test completo de 144 puntos. Dispone de una escala para recoger el impacto de la enfermedad sobre el cuidador. Se encuentra validada en nuestro medio por Vilalta y cols.<sup>xxvi</sup>

Propiedades Psicométricas:

Confiabilidad:

La consistencia interna de la puntuación total presenta un alfa de Cronbach de 0.88. Las subescalas oscilan entre 0.87 y 0.88. La concordancia interobservadores (psiquiatra y no psiquiatra) oscila entre el 94 y el 100% para las subescalas de frecuencia y entre el 90 y el 100% para las de severidad. La fiabilidad test-retest tras 2-3 semanas oscila entre 0.51 y 0.97, para las subescalas de frecuencia y entre 0.51 y 1 para las de severidad. En la validación española: el acuerdo entrevistador/observador ( $\phi$ ) oscila entre 0.85 y 1. El índice kappa para la frecuencia y gravedad en cada una de las subescalas varía entre 0.91 y 1. Los niveles de concordancia para el resultado global de cada subescala arrojan valores entre 0.96 y 1 (salvo irritabilidad 0.63). La consistencia interna (alfa) fue de 0.59 para las preguntas exploratorias, entre 0.47 y 0.83 para las subescalas y de 0.85 para el total.

Validez:

La validez concurrente si se compara con Behavior Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD) presenta los siguientes coeficientes de correlación ( $\rho$ ): puntuación total de BEHAVE-AD con el total de frecuencia 0.66; total BEHAVE-AD con severidad 0.71. si se compara con la Escala de depresión de Hamilton la sección de

depresión los coeficientes para la frecuencia fueron de 0.70 y 0.59 para severidad<sup>xxvii</sup>. En la validación española la validez concurrente se realizó con CAMDEX. La euforia, agresividad, y las conductas motoras anómalas no se registran en el CAMDEX. Del resto de subescalas, solo la apatía no mostró correlación entre las puntuaciones del CAMDEX y las del Inventario Neuropsiquiátrico. Los valores de sensibilidad fueron de 95.4% para la escala de depresión, de 88.8% para la escala de alucinaciones y del 100% para las restantes. Los valores de especificidad se movían entre el 85.7% (apatía) y el 100% (alucinaciones).

### 3.5 PLACS

La escala de risa y llanto patológico, Pathological Laughing and Crying Scale (PLACS) es un instrumento medido por el entrevistador que cuantifica aspectos de risa y llanto en las dos semanas precedentes, como la relación de los episodios con eventos externos, duración, grado de control voluntario, congruencia con estado emocional, y estrés resultante. Para cada reactivo el examinador califica la severidad de 0-3. Se realiza una suma de todos los reactivos para obtener el total. En total son 16 preguntas, 8 relacionadas con llanto y 8 con risa.

Propiedades psicométricas:

Confiabilidad:

Este estudio se validó en un estudio de risa y llanto patológico en pacientes con infarto cerebral tratados con nortriptilina.<sup>xxviii</sup> El coeficiente interno de correlación entre las valoraciones realizadas por dos psiquiatras que administraron el instrumento por separado fue de 0.93. El coeficiente de correlación de Pearson para confiabilidad test-retest a las 2 semanas fue de 0.85 (N=21, p menor a 0.01)

Validez:

La validez de la escala se evaluó comparando el puntaje promedio de 17 pacientes que tenían diagnóstico clínico de labilidad emocional, realizado por un psiquiatra ciego para el estudio, con el puntaje promedio de 50 pacientes sin diagnóstico de risa y llanto patológico. Se obtuvo un ANOVA que reveló puntajes mucho mayores en el grupo de llanto patológico (media 16.1, SD=3.1) que en grupo sin labilidad emocional clínica (media 2.7, SD=3.1). Con puntaje de 13 o más como límite (ya que alrededor de este resultado se distinguían los pacientes con labilidad emocional) se encontró que sensibilidad para risa y llanto patológico fue de 0.88. La especificidad fue de 0.96 y el valor predictivo positivo fue 0.83. No hubieron relaciones significativas entre la PLACS y la escala de depresión de Hamilton ( $r=0.09$ ), minimental score MMS ( $r=0.01$ ).

Esta escala fue traducida al español y utilizada en un estudio de EVC en Buenos Aires por Starkstein en 1995.<sup>xxix</sup> En esclerosis múltiple fue utilizada por Feinstein en 1997<sup>xxx</sup>.

### 3.6 COGNISTAT-versión español

El cognistat versión español se diseñó como el cognistat versión inglés para proporcionar una evaluación que distingue más funciones cognitivas que otras pruebas simples que dan un funcionamiento global<sup>xxxi</sup>. Este manual del cognistat-versión español es basado en la administración del cognistat (versión inglés) ya que fue creado usando los conceptos de este examen<sup>xxxii</sup>. Este examen está diseñado para evaluar el funcionamiento intelectual en diferentes áreas cognoscitivas: lenguaje, construcción, memoria cálculos y razonamiento, atención, nivel de conciencia y orientación. El lenguaje tiene cuatro subdivisiones separadas: lenguaje espontáneo, comprensión, repetición y nombramiento, El razonamiento tiene dos subdivisiones: analogías y juicio. En cada área cognitiva, sin incluir la memoria, al paciente se le presenta primero la *prueba*, en la cual se mide una breve y difícil habilidad particular. Muchas de las secciones de la prueba sostienen y requieren atención, y si son falladas aproximadamente por 20% de individuos normales. Por lo consiguiente, si uno fracasa en la *prueba* no implica

anormalidad. Si el paciente pasa la prueba, la capacidad se asume como normal y no se hace ninguna pregunta adicional en esa sección. Si se falla la prueba, el examinador administra la *interrogación*, y una serie de preguntas incrementando en dificultad. De esta manera, son investigadas brevemente áreas cognitivas donde realmente no hay problemas en funcionamiento, mientras áreas de debilidades son también estudiadas en detalle. La ejecución de la *Interrogación* determina el grado de daño en esa área.

Las calificaciones son anotadas en la primera página en el *perfil* que ilustra un model global visual de capacidades y disfunciones. Lenguaje espontáneo no es calificado y no se representa en el *perfil*. No se evalúa la lectura ni la escritura.

Propiedades psicométricas:

*Fiabilidad:*

El *cognistat*, se diseñó para determinar el grado de incapacidad. El rango de ejecución dentro de la población normal es por consiguiente bastante pequeño. Sujetos saludables, de hecho, casi absolutamente funcionan sin ningún error en todas las secciones. Debido a este efecto de calificaciones altas, estudios de fiabilidad no serían beneficiosos porque las poblaciones normales tendrían siempre calificaciones altas, probablemente sin ningún error. Un estudio<sup>xxxiii</sup> de pacientes admitidos consecutivamente a un hospital psiquiátrico (n=72) mostró que la fiabilidad test-retest en un período de una semana fue de  $\kappa = 0.69$ . Otro estudio reportó una confiabilidad test-retest (calculada por medio de el rango Spearman de correlación) con un intervalo de 5-10 de 0.52 en los ítem de memoria verbal, 0.79 para el ítem de construcción visual, y 0.81 para el ítem de cálculo. Este estudio se realizó en pacientes admitidos en un servicio psiquiátrico o evaluados en la sala de urgencias psiquiátricas. (N=28) La joint reliability de la ejecución de los pacientes fue de  $\kappa = 0.57$

*Validez:*

Algunos estudios<sup>xxxiv, xxxv</sup> han demostrado que los pacientes psiquiátricos con diagnóstico clínico de enfermedad mental orgánica (n=12-60) tienen una ejecución significativamente peor que pacientes sin enfermedad orgánica cerebral. (n=58-136). La sensibilidad y especificidad para enfermedad mental orgánica en estos reportes, basándose en una puntuación de fracaso con un corte predeterminado en cualquiera de los subtests del *Cognistat*, tuvo un rango de 72% a 83% y 47% a 73% respectivamente. Otro estudio mostró que una falla en al menos una subescala del examen proveía de 93% de sensibilidad y 56% de especificidad para la detección de alteración orgánica en pacientes no psiquiátricos menores de 65 años. (n=71) pero no logró detectar alteración orgánica en pacientes no psiquiátricos mayores de 65 años (n=72)

*Validación en español:*

Se les administró el *cognistat* versión inglés a 45 sujetos y el *cognistat* en español para ver si había diferencia entre los dos exámenes<sup>xxxvi</sup>. Las edades de estos voluntarios eran entre 18 a 65 con un medio de 30.69 y desviación estándar de 12.26. El nivel educativo era entre 10 a 24 con un medio de 14.86 y desviación estándar de 2.61. Los voluntarios habían nacido en México, Nicaragua, El Salvador, Estados Unidos de America, Guatemala, Perú, Cuba, y otros países latinoamericanos. Estos 45 sujetos bilingües en Español e Inglés eran voluntarios sin historia de una condición médica o psiquiátrica que pudieran afectar la función cognitiva, y no estaban tomando medicación que pudiera afectar el examen. Las medidas de estos sujetos bilingües en las dos versiones indicaron que todas las medidas menos la atención, no eran significativamente diferentes (menos P menor a 0.05). Es decir, las pruebas de las dos versiones son equivalentes en casi todas las diferentes secciones.

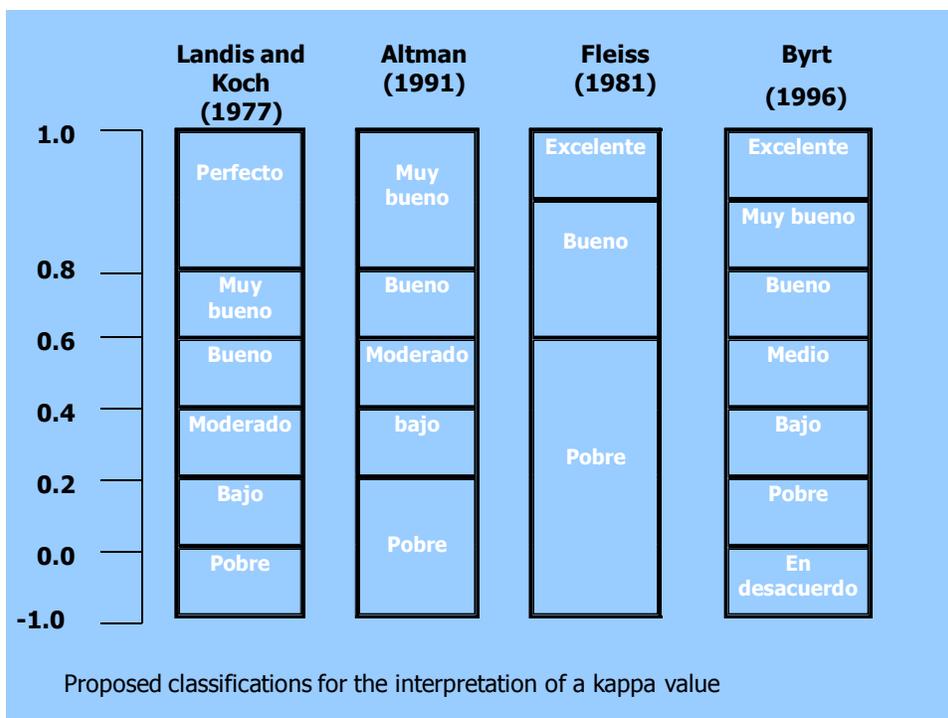
### 3.7 ESDQ

Se conoce que una gran parte de las personas que padecen algún tipo de lesión cerebral presentan alteraciones emocionales y en las relaciones interpersonales por alteración en sus habilidades sociales. Existen escasos instrumentos psicométricos que midan la disfunción emocional y social en estos pacientes. Recientemente, en Australia Andrewes realizó una escala psicométrica llamado *emotional and social dysfunction questionnaire* ESDQ que mide estas variables<sup>xxxvii</sup>.

La escala se compone de 58 preguntas realizadas por la teoría escrita en el tema y por clínicos expertos en la materia en áreas de neuropsiquiatría, neuropsicología, y fisioterapia. Estas preguntas se dividieron en subtemas de acuerdo a un análisis factorial resultando los siguientes: enojo, descontrol emocional, inercia, fatiga, indiferencia, euforia, conducta inapropiada, desesperanza. Las preguntas de cada subtema se les realiza a los pacientes y a los familiares y posteriormente se hacen las pruebas correspondientes de concordancia para saber las diferencias en la percepción del paciente y el familiar. Esto se hace ya que en muchos de los casos los pacientes no tienen introspección en cuanto a sus alteraciones en el control emocional y sus fallas en habilidades sociales.

Para la medición de la validez del instrumento se utilizó el *Profile of mood states* (POMS), el *Hospital Anxiety Depression Scale* (HADS) y el *State-Trait anger Expression Inventory* (STAXI). Para los ítems emocionales como desesperanza y descontrol emocional se obtuvo una validez alta con el HADS y para los ítems como enojo y descontrol conductual la POMS y el STAXI obtuvieron correlaciones altas. La POMS fue la escala que mejor se correlacionó con fatiga, desesperanza, e inercia. Igualmente la euforia se correlacionó con esta última que mide esa alteación, lo que significa que la pobre introspección y juicio social medidas por la POMS reflejan una alteración severa en funciones cognoscitivas de automodulación.

Para la confiabilidad interevaluador se utilizó la clasificación de Birt :



### 3.8 FAMS

Uno de los principales objetivos de las intervenciones farmacológicas, psicoterapéuticas y de rehabilitación en pacientes con esclerosis múltiple es la mejoría funcional pero quizá el objetivo más importante sea la mejoría de la calidad de vida en términos generales

El instrumento que utilizamos en nuestra institución ya validado en al menos dos estudios es el *Functional Assessment Multiple Sclerosis (FAMS)*. La versión 2 inglesa consta de 59 ítems. Utiliza las siguientes dimensiones: movilidad, síntomas, bienestar emocional (depresión), contenido general, pensamientos, fatiga, bienestar social y familiar, preocupaciones adicionales (pareja, tratamientos, sexualidad, sueño, control de orina, espasticidad). Se creó a partir del FACIT, modificando algunos ítems en relación a la EM; 28 de los ítems que utiliza son del cuestionario FACT (*Functional Assessment of Cancer Therapy*) empleados en enfermos de cáncer. En 1996 Cella et al realizaron la validación del FACIT en inglés<sup>xxxviii</sup>, y concluyeron que se puede emplear para la investigación y la práctica clínica con enfermos de EM. Las cohortes estudiadas evidenciaron consistencia interna adecuada de las subescalas derivadas, reproducibilidad adecuada, validez de contenido, concurrente y de los constructos. Dicho estudio fue validado al idioma inglés por Rivera – Navarro et al<sup>xxxix</sup> cuyos resultados mostraron similares e inclusive mejores resultados en relación a la consistencia interna al agregar en las subescalas síntomas y estado de ánimo general aquellas preguntas incluidas en el apartado otras preocupaciones conformando un instrumentos con 8 variables mas que el estudio previo de Cella.

Dicha escala incluye los ítems abajo señalados los cuales se valoran cada uno de cero a cuatro, siendo cero nada, uno un poco, dos algo, tres mucho, cuatro muchísimo.



## 4. ESCALAS RELACIONADAS CON LAS ALTERACIONES FÍSICAS DE LA ENFERMEDAD

### 4.1 Escala de Kurtzke (EDSS Expanded Disability Status Scale): criterios de puntuación

#### **Escala Funcional (FS)**

##### Piramidal

- 1. normal.
- 2. signos anormales sin incapacidad.
- 3. incapacidad mínima.
- 4. paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
- 5. paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
- 6. paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
- 7. cuadriplejía.

##### Cerebelo

- 1. Normal.
- 2. Signos anormales sin incapacidad.
- 3. Ligera ataxia.
- 4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
- 5. Ataxia intensa de todas las extremidades.
- 6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.

+ .añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.

##### Tronco del encéfalo

- 1. Normal.
- 2. Sólomente signos.
- 3. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 4. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
- 5. Disartría intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
- 6. Incapacidad para tragar o hablar.

##### Sensibilidad

- 1. Normal.
- 2. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.
- 3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.
- 4. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.
- 5. Id. intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
- 6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.
- 7. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

Vejiga e intestino (Redefinición de Goodkin et al. *Neurology* 1992; 42: 859-863).

Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

- Vejiga
  - 1. función normal.
  - 2. ligero titubeo, urgencia o retención.
  - 3. moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
  - 4. incontinencia < semanal.
  - 5. incontinencia > semanal.
  - 6. incontinencia diaria.
  - 7. catéter vesical.
  
- Intestino
  - 1. función normal.
  - 2. estreñimiento de < diario, sin incontinencia.
  - 3. estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.
  - 4. incontinencia < semanal.
  - 5. incontinencia > semanal pero no a diario.
  - 6. ningún control intestinal.
  - 7. grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

Visión

- 1. normal.
- 2. escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
- 3. el ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
- 4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
- 5. id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
- 6. id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
- 7. +. añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

Funciones mentales

- 1. normal.
- 2. alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
- 3. ligera alteración cognitiva.
- 4. moderada alteración cognitiva.
- 5. marcada alteración cognitiva.
- 6. demencia o síndrome cerebral crónico.

#### **4.2 Expanded Disability Status Scale (EDSS)**

- 0= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).

- 1.0= ninguna incapacidad pero signos mínimos sólo en un apartado de la FS.
- 1.5= ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.
- 2.0= incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).
- 2.5= incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).
- 3.0= incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.
- 3.5= deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.
- 4.0= deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.
- 4.5= deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.
- 5.0= camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, v.g. trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 sólo, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.
- 5.5= camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.
- 6.0= requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.
- 6.5= ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.
- 7.0= incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 sólo.
- 7.5= incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.
- 8.0= básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama

gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.

- 8.5= básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.
  - 9.0= paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.
  - 9.5= totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.
  - 10= muerte por esclerosis múltiple.
-

# METODOLOGÍA

## 1. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Qué tan frecuentes son las alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes con esclerosis múltiple?
2. ¿Son más frecuentes las alteraciones neuropsiquiátricas en los pacientes con esclerosis múltiple que en un grupo de personas sin enfermedad neurológica?
3. ¿Qué características clínicas, demográficas y radiológicas se asocian con la presencia de alteraciones neuropsiquiátricas en los pacientes con esclerosis múltiple?

## 2. JUSTIFICACIÓN

La esclerosis múltiple es la enfermedad neurológica discapacitante más común que afecta a adultos jóvenes y de mediana edad. Aun cuando México es un lugar de baja prevalencia de la enfermedad, (menor a 50/100,000 habitantes) los estudios recientes indican que se ha registrado un aumento importante por algunos factores como migración interna, cambios culturales y dietéticos, urbanización de algunas áreas y el acceso de la población rural a lugares de atención de mayor nivel<sup>i,ii</sup>. En las últimas décadas tanto los investigadores y clínicos, como los pacientes, han enfocado su atención a las alteraciones psiquiátricas de tipo afectivo, conductual y cognoscitivo. Esto ha ampliado el concepto de la esclerosis múltiple, modificando su estudio actual de un punto de vista puramente neurológico a uno neuropsiquiátrico.

Sin embargo, en la clínica de rutina no se realiza una valoración psiquiátrica sistemática a los pacientes que acuden en busca de atención médica, por lo que no se conoce el impacto de dichos trastornos en nuestros pacientes.

Por otra parte en la literatura médica no se han realizado estudios con controles poblacionales que determinen prevalencias concomitantes entre pacientes y sus controles que compartan status sociocultural, ya que solo se han estudiado de forma aislada entidades neuropsiquiátricas en pacientes con EM mediante aplicación de escalas que evalúan severidad, encontrándose prevalencias a lo largo de la vida para depresión mayor entre 25-50%<sup>iii</sup>, para trastorno bipolar de 1.2-13%<sup>iv</sup> y de risa y llanto patológico del 10%<sup>v</sup>. Todas ellas mayores en estos pacientes que las reportadas en la población general. Aún no queda clara la frecuencia de ansiedad y psicosis en EM. Por otro lado, aunque observamos ciertas patologías mentales con más frecuencia que otras, no sabemos su concomitancia en cada paciente, y si ésta genere patrones mixtos de afección neuropsiquiátrica característicos. (por ejemplo; fenómenos de euforia y risa y llanto patológico).

Dado que desde el punto de vista de discapacidad y calidad de vida, no se ha estudiado el impacto de los fenómenos psicopatológicos, nos interesa conocer si los pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas presentan una calidad de vida más comprometida.

### **3. HIPÓTESIS**

#### **HIPÓTESIS ALTERNA**

El 50% de los pacientes con EM presentaran alguna alteración neuropsiquiátrica contrastando con el 10% de los sujetos controles sin enfermedad neurológica evaluados con un instrumento diagnóstico de psicopatología tipo entrevista clínica semi-estructurada (SCID-1).

#### **HIPÓTESIS NULA**

La frecuencia de alteraciones neuropsiquiátricas entre un grupo de pacientes con esclerosis múltiple no es mayor que en un grupo de personas sin enfermedad neurológica.

### **4. OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO GENERAL**

Conocer la frecuencia de las alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes con esclerosis múltiple, su severidad, y su grado de correlación con variables clínicas y demográficas.

#### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- 1.-Determinar la frecuencia de depresión en pacientes con esclerosis múltiple mediante escalas diagnósticas y de severidad como el SCID-I y la escala de Montgomery Asberg
- 2.-Determinar la frecuencia de ansiedad en pacientes con esclerosis múltiple mediante escalas diagnósticas y de severidad como el SCID-I y la escala de ansiedad de Hamilton
- 3.-Determinar la frecuencia de trastorno bipolar en pacientes con esclerosis múltiple mediante escalas diagnósticas como el SCID-I
- 4.-Determinar la frecuencia de risa y llanto patológico en pacientes con esclerosis múltiple mediante escalas de escrutinio y severidad como la escala de risa y llanto patológico (PLACS)
- 5.-Determinar la frecuencia de psicosis en pacientes con esclerosis múltiple mediante escalas diagnósticas como el SCID-I

6.-Determinar la frecuencia de alteraciones cognoscitivas en pacientes con EM mediante escalas de rastreo como el cognistat.

7.-Determinar la calidad de vida de los pacientes con esclerosis múltiple con la escala de FAMS.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **5.1 DISEÑO**

Estudio observacional, prospectivo, transversal y comparativo.

### **5.2 POBLACIÓN Y MUESTRA**

La población objetivo es personas con esclerosis múltiple; la muestra es de tipo no probabilística, de casos consecutivos, y se conformó por pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

### **5.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **Criterios de inclusión de casos.**

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de EM clínicamente definida según los criterios de Mc Donald de cualquier tipo de progresión clínica, tiempo de evolución, género, tratamiento previo, grado discapacidad física, grado escolar, antecedente familiar o personal previo que firmaron la carta de consentimiento informado

#### **Criterios de exclusión en casos.**

Pacientes en los que no se completó la evaluación, pacientes que rechazaron participar en el estudio.

#### **Criterios de inclusión de controles.**

Se incluyeron como controles sujetos conocidos sin enfermedad neurológica pareados en género, edad, y escolaridad y que firmaron la carta de consentimiento informado.

#### **Criterios de exclusión de controles.**

Diagnostico de enfermedad neurológica durante la evaluación clínica. Sujetos que no completaron la evaluación. Sujetos que rechazaron participar en el estudio.

### **5.4 PROCEDIMIENTO**

Se incluyeron consecutivamente pacientes con diagnóstico de EM que cumplieron los criterios de inclusión y no cumplieron los de no inclusión; manejados en la clínica de EM del INNN de agosto del 2005 a agosto del 2006.

Se realizaron las siguientes evaluaciones: SCID-I (para diagnósticos del Eje I de acuerdo al DSM-IV), Escala de Montgomery-Asberg(escala que mide severidad de depresión), escala de ansiedad de Hamilton(que mide severidad de ansiedad), PLACS

(presencia y severidad de risa y llanto patológico), COGNISTAT (presencia de alteraciones cognoscitivas), Inventario neuropsiquiátrico (psicopatología según el familiar) y ESDQ (que mide disfunción emocional y social. Se recabarán los datos clínicos, demográficos y radiológicos que se observan en la tabla de variables y métodos utilizados.

Los sujetos controles se obtuvieron pareados tanto de los grupos de apoyo para familiares y pacientes de enfermedades neurológicas y psiquiátricas que se reúnen en el INNN y de los trabajadores y estudiantes del INNN; pareándolos en género, edad y escolaridad. Se les realizaron las siguientes evaluaciones: SCID-I (para diagnósticos del Eje I de acuerdo al DSM-IV), y COGNISTAT (presencia de alteraciones cognoscitivas). Todas las evaluaciones se llevaron a cabo en dos sesiones con diferencia de una semana en la consulta externa del INNN

Las valoraciones fueron realizadas por un residente en psiquiatría y un residente de Neurología.

## 5.5 VARIABLES MEDIDAS Y MÉTODOS UTILIZADOS

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
<b>Variables demográficas y clínicas</b>		
Edad	Numérica	Entrevista <i>ad hoc</i>
Sexo	nominal	Entrevista
Estado civil	nominal	Entrevista
Escolaridad	ordinal	Entrevista
Religión	nominal	Entrevista
Localidad de nacimiento	nominal	Entrevista
Localidad de residencia	nominal	Entrevista
Tr psiquiátrico previo	nominal si/no	Entrevista
Esquema de vacunación		
Rubeola	nominal si/no	Entrevista
Varicela	nominal si/no	Entrevista
Sarampión	nominal si/no	entrevista
Forma clínica	nominal	Expediente
Número brotes	numérica	Expediente
Brotes en 6 meses previos	numérica	Expediente
Tratamiento	nominal	Expediente
Escala Kurtzke	numérica	Exploración física
EDSS	numérica	Exploración física
IRM		
Lesiones supratentoriales	numérica	Expediente (IRM)
Lesiones infratentoriales	numérica	Expediente (IRM)

Lesión cuerpo calloso	nominal si/no	Expediente (IRM)
Bandas oligoclonales	nominal pos/neg	Expediente
Potenciales evocados		
Auditivos	nominal pos/neg	Expediente
Visuales	nominal pos/neg	Expediente
Somatosensoriales	nominal pos/neg	Expediente
<b>Alteraciones neuropsiquiátricas</b>		
Depresión	Nominal	SCID, INP
Trastorno bipolar	Nominal	SCID
Trastornos de ansiedad	Nominal	SCID
Psicosis	Nominal	SCID
Euforia	Nominal	Clínica, ESDQ, INP
Pes sclerotica	Nominal	clínica, ESDQ
Belle indifference	Nominal	Clínica, ESDQ
Risa patológica	Nominal	PLACS
Llanto patológico	Nominal	PLACS
Introspección	Nominal	ESDQ
Enojo/irritabilidad	nominal	ESDQ, INP
Descontrol emocional	Nominal	ESDQ
Desesperanza	Nominal	ESDQ
Inercia	Nominal	ESDQ, INP
Fatiga	nominal	ESDQ
Indiferencia	Nominal	ESDQ
Conducta inapropiada	Nominal	ESDQ
<b>Alteraciones cognoscitivas</b>		
Orientación	Nominal	COGNISTAT
Atención	Nominal	COGNISTAT
Lenguaje comprensión	Nominal	COGNISTAT
Lenguaje repetición	Nominal	COGNISTAT
Lenguaje nominación	Nominal	COGNISTAT
Habilidad construcciona	Nominal	COGNISTAT
Memoria	Nominal	COGNISTAT
Cálculo	Nominal	COGNISTAT
Razonamiento analógico	Nominal	COGNISTAT
Razonamiento juicio	Nominal	COGNISTAT
Calidad de Vida	Nominal	FAMS

## 5.6 ANALISIS E INTERPRETACION DE LA INFORMACIÓN.

Se analizaron los resultados obtenidos mediante el paquete estadístico SPSS-10 para Windows, utilizando las siguientes bases. Se realizó inicialmente la descripción de los datos utilizando medidas de tendencia central, y especialmente, la proporción de casos y controles en la frecuencia de alteraciones neuropsiquiátricas; y medidas de dispersión (especialmente desviación estándar) aplicadas a cada variable según sus características.

Se analizaron posteriormente las diferencias entre ambos grupos mediante pruebas de Chi cuadrada para las variables categoriales dicotómicas o politómicas (como la presencia o no de cada uno de los trastornos neuropsiquiátricos a buscar) y

prueba de Mann Whitney para variables continuas como los puntajes obtenidos en el COGNISTAT. Se consideró asociación estadística al obtener una  $p < 0.05$ . y se realizaron cálculos de riesgo para observar la magnitud de las diferencias entre ambos grupos. Se realizaron pruebas de kappa para determinar el grado de concordancia entre las percepciones del paciente y las de su familiar con respecto a las alteraciones mentales.

---

# RESULTADOS

## 1, CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Se evaluaron 41 casos y 34 controles de acuerdo a los criterios descritos anteriormente.

### 1.1 Variables demográficas. Comparación entre casos y controles

#### EDAD

La media de la edad de los casos fue de 36.3 DE 11.5, y la de los controles de 39.88 DE 11.5 con una diferencia mayor a  $p > 0.05$  lo cual significa que no existen diferencias significativas en cuanto a edad.

#### SEXO

El 64.3% N=26 de la muestra fueron mujeres y el 33.7 N=15 % hombres

**Tabla 1. Escolaridad de casos y controles**

	Casos%	Controles
Primaria	7.9	14.7
Secundaria	10.5	11.8
preparatoria	36.8	29.4
licenciatura	42.1	44.1
posgrado	2.6	0

ESCOLARIDAD: Se obtuvo una chi cuadrada con una p de 7.39 por lo que se concluye que no hay diferencia significativa en la escolaridad de los dos grupos.

#### LUGAR DE NACIMIENTO Y RESIDENCIA

Solo un paciente era originario de Sao Paulo, Brasil y residía desde los 25 años en México, el resto de la población era originario y residente de México.

### 1.2 VARIABLES CLÍNICAS

#### INMUNIZACIONES Y ENFERMEDADES EXANTEMÁTICAS

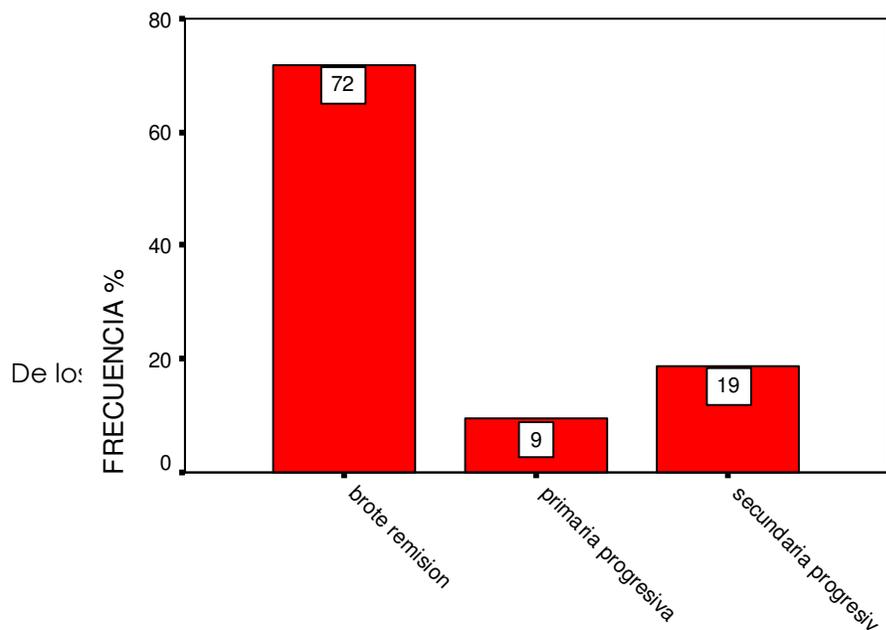
El 93% de la muestra tenía esquema de vacunación completa incluyendo sarampión, rubeola y varicela.

Para varicela 67% de los casos refirieron haberla padecido, 13% no recordaba y 20% negaba haberla presentado

Para rubeola 34% de los casos refirieron haberla presentado, 28% no recordaba y 38% negaba haberla presentado.

Para sarampión 12% de los casos refirieron haberla presentado, 43% no recordaba y 45% negaba haberla presentado.

**Figura 1. Porcentajes de formas clínicas.**



En cuanto a la forma clínica 31 pacientes se diagnosticaron como brote remisión, 8 como secundariamente progresiva y 2 con forma clínica primariamente progresiva.

#### AÑOS DE EVOLUCIÓN

La media de años de evolución de la enfermedad fue de 7.18 DE 6.39

#### ESCALA DE ESTADO DE DISCAPACIDAD (EDSS)

La media de la escala de discapacidad fue de 4.5 DE 1.95.

## HALLAZGOS IRM

**Tabla 2. Número de lesiones cerebrales en IRM**

Localización lesiones	M/ DE
Supratentoriales	10.14 (4.19)
Infratentoriales	4.69 (3.05)

Se encontró involucrado el cuerpo calloso en 93% de los casos que contaban con IRM.

No Brotes en EMBR= M 3.2DE 1.8

## PARACLÍNICOS

**Tabla3. Presencia de alteraciones en estudios paraclínicos de EM**

	Bandas oligoclonales	Potenciales Evocados somatosensoriales	Potenciales evocados visuales	Potenciales evocados auditivos
Si	17 (50%)	27 (87.1%)	29 (93%)	16 (51.6%)
no	17 (50%)	4 (12.9%)	2 (6.5%)	15 (48.4%)

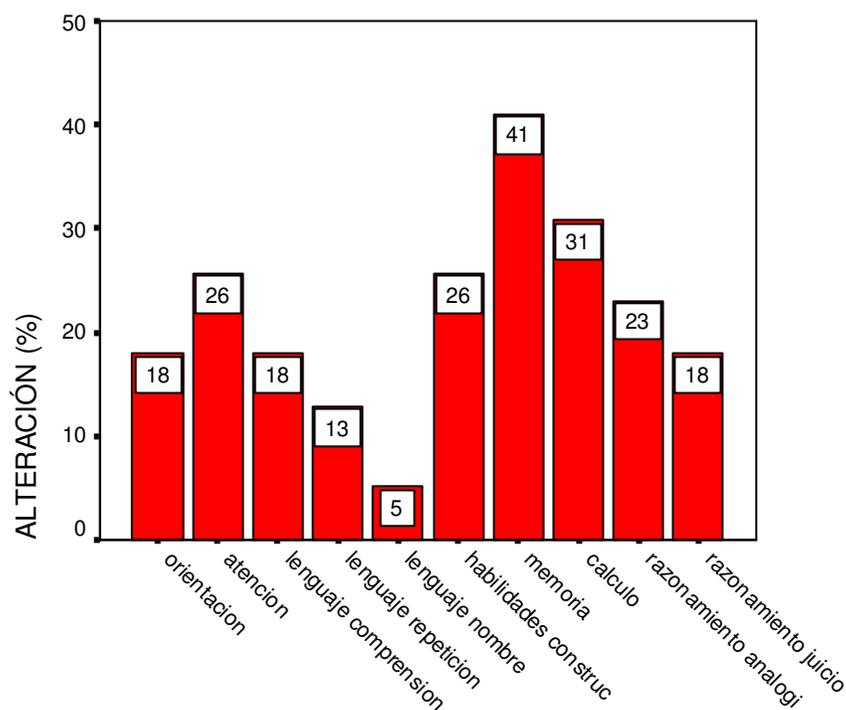
## TRATAMIENTO

El 63% de los casos tenía tratamiento con inmunosupresor y el 27% con algún tipo interferón. El 10% no contaba con tratamiento.

El 82% había recibido al menos en alguna ocasión bolos de esteroides y el promedio de ocasiones de haber recibido bolos por paciente fué de 3.

## 2. ALTERACIONES COGNOSCITIVAS

Figura 2. Alteraciones cognoscitivas en el grupo de EM según cognistat



Las alteraciones cognoscitivas más frecuentes fueron memoria en 41% de los pacientes cálculo en 31% de los pacientes y atención y habilidades constructivas en 26% de los pacientes.

**Tabla 4. Comparación de funciones cognoscitivas de cognistat entre casos y controles mediante la prueba de Mann Whitney**

	Z	P
ORIENTACIÓN	-2.401	0.016
ATENCIÓN	-3.191	0.001
LENGUAJE COMPRENSIÓN	-2.612	0.009
LENGUAJE REPETICIÓN	-1.932	0.053
LENGUAJE NOMINACIÓN	-1.347	0.178
HABILIDADES CONSTRUCCIONALES	-3.006	0.003
MEMORIA	-3.006	.000
CÁLCULO	-3.372	0.001
RAZONAMIENTO ANALÓGICO	-3.006	0.003
RAZONAMIENTO JUICIO	-2.612	0.009

## 1. ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS

TRASTORNO	CASOS N/%	CONTROLES N/%	OR	P
Tab I episodio más reciente maníaco	1 (2.7)	0	2.028 1.60-2.55	1.0
Tab I episodio episodio más reciente mixto	1 (2.7)	0	2.00 1.58-2.52	1.0
Trastorno depresivo mayor, episodio único	8 (21.6)	2 (5.9)	1.766 1.171-2.662	0.057
Trastorno depresivo mayor, recidivante	12 (32.4)	3(8.8)	1.888 1.278-2.790	0.015
Trastorno distímico	1(2.7)	4 (1.8)	.383 .065-2.245	0.18
Trastorno del estado de ánimo inducido por alcohol	0	1 (2.9)	2.028 1.607-2.559	0.479
Trastorno psicótico breve	1 (2.7)	0	2.028 1.607-2.559	1.0
Trastorno de angustia con agorafobia	1 (2.7)	0	2.028 1.607-2.559	1.0
Trastorno de angustia sin agorafobia	1 (2.7)	0	2.028 1.607-2.559	1.0
Trastorno obsesivo compulsivo	1 (2.7)	1 (2.9)	1.0 0.060-16.6	1.0
Fobia social	0	1 (2.9)	2.028 1.607-2.559	0.479
Trastorno de ansiedad generalizada	7 (18.9)	1 (2.9)	1.925 1.327-2.793	0.057
Bulimia nervosa	0	1 (2.9)	2.028	0.0479

			1.607-2.559	
Trastorno adaptativo con estado de ánimo depresivo	1 (2.7)	0	2.028	1.00
			1.607-2.559	
Trastorno adaptativo mixto con ansiedad y ánimo depresivo	4 (10.8)	0	2.121	.048
			1.655-2.718	
Trastorno adaptativo con alteración mixta de las emociones y el comportamiento	2 (5.4)	0	2.057	0.169
			1.62-2.609	

**Tabla 5. Diagnóstico de trastornos mentales mediante la entrevista clínica estructurada para los diagnósticos del eje I del DSM IV (SCID-I)**

No se encontraron personas, ya sea casos o controles que obtuvieran el diagnóstico de acuerdo a la entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje-I del DSM-IV

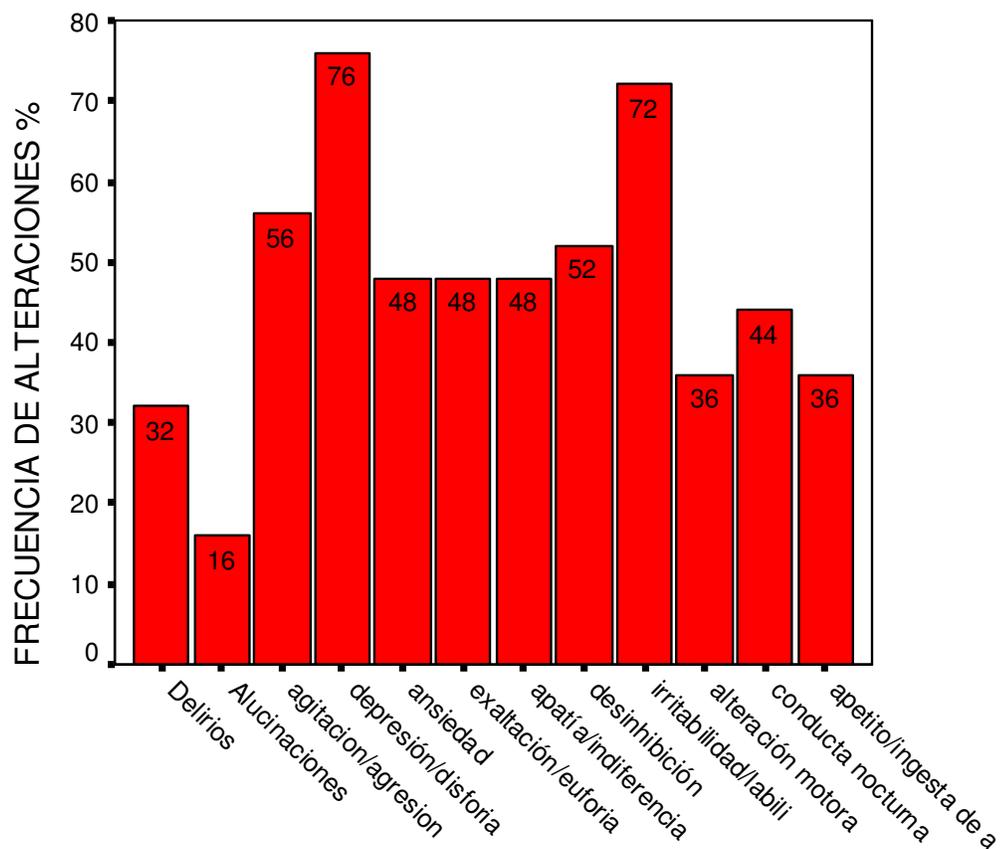
- TAB 1, episodio maníaco único
- TAB 1, episodio más reciente depresivo
- TAB 1, episodio más reciente no especificado
- TAB 2
- Trastorno ciclotímico
- Trastorno bipolar no especificado
- Trastorno depresivo no especificado
- Trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias
- Esquizofrenia
- Trastorno esquizofreniforme

- Trastorno esquizoafectivo
- Trastorno delirante
- Trastorno psicótico inducido por alcohol con ideas delirantes
- Trastorno psicótico inducido por alcohol con alucinaciones
- Trastorno psicótico inducido por sustancias
- Trastorno psicótico no especificado
- Trastorno por estrés postraumático
- Trastorno de ansiedad no especificado
- Trastorno de ansiedad inducido por alcohol
- Trastorno de ansiedad inducido por otras sustancias
- Agorafobia sin trastorno de angustia
- Fobia específica
- Trastorno de somatización
- Trastorno somatomorfo indiferenciado
- Hipocondría
- Trastorno dismórfico corporal
- Anorexia nervosa
- Trastorno adaptativo con ansiedad
- Trastorno adaptativo con trastorno del comportamiento
- Trastorno adaptativo no especificado

**Tabla 6. Diagnóstico de trastornos mentales mediante la entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV (SCID-I) agrupando trastornos bipolares tipo 1, trastornos depresivos y trastornos de ansiedad.**

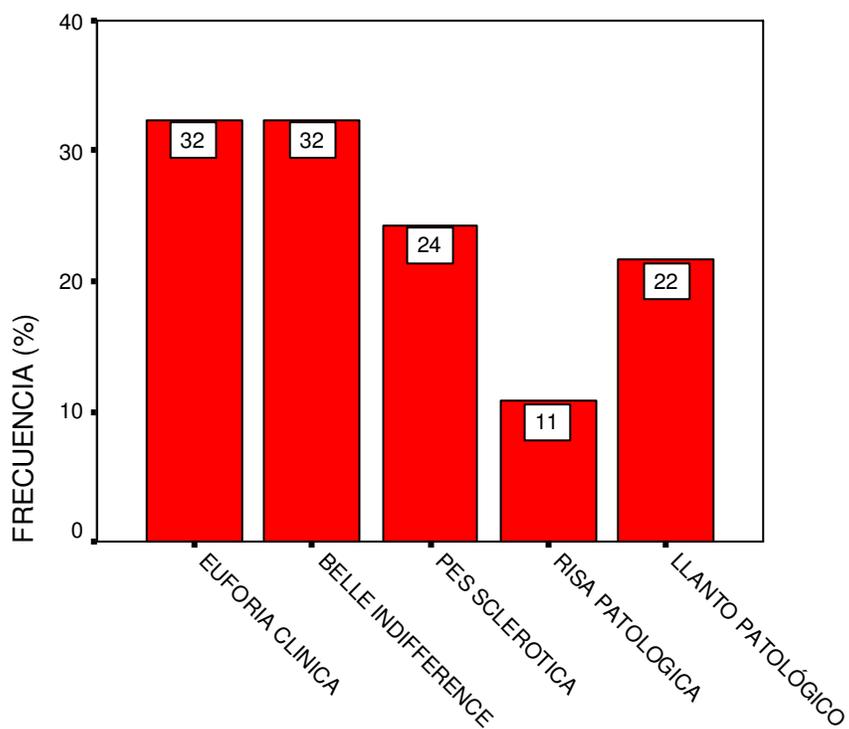
TIPO	CASOS N(%)	CONTROLES N(%)	p
Trastorno bipolar tipo I	6 (16.2)	0	0.026
Trastornos depresivos	20 (54.1)	9 (26.5)	0.018
Trastornos de ansiedad	8 (21.6)	3(8.8)	0.137

Figura 2. Frecuencia de alteraciones neuropsiquiátricas según inventario del cuestionario neuropsiquiátrico en pacientes con EM.



Las alteraciones más observadas son la depresión/disforia en 76% de los pacientes seguida de irritabilidad/ labilidad emocional en 72% de los pacientes y agitación/agresión en 56% de los pacientes. Los síntomas psicóticos como delirios y alucinaciones fueron los menos frecuentes.

**Figura 4. Frecuencia de alteraciones del afecto en pacientes con EM.**



En cuanto a las alteraciones del afecto podemos observar que 32% de los pacientes presentaron indiferencia a sus síntomas y euforia clínica; 24 % pes sclerótica (esperanza en el futuro); el 11% risa patológica y el 22 % llanto patológico

**Tabla 7 Evaluación según pacientes de alteraciones en funcionamiento social y emocional (ESDQ)**

	NO	SI
PACIENTE ENOJO	16 (61.5%)	10 (38.5%)
PACIENTE DESCONTROL EMOCIONAL	12 (60%)	8 (40%)
PACIENTE DESESPERANZA	19 (73.1%)	7 (26.9%)
PACIENTE INERCIA	18 (69.2%)	8 (30.8%)
PACIENTE FATIGA	10 (37%)	17 (63%)
PACIENTE INDIFERENCIA	21 (77.8%)	6 (22.2%)
PACIENTE CONDUCTA INAPROPIADA	23 (85.2%)	4 (14.8%)
PACIENTE EUFORIA	20 (74.1%)	7 (25.9%)

El 38.5% de los pacientes reconocen padecer de enojo, el 40% de descontrol emocional, el 63% de fatiga.

**Tabla 8. Evaluación según familiares de alteraciones en funcionamiento social y emocional (ESDQ)**

	NO	SI
FAMILIAR ENOJO	16 (55.2%)	13 (44.8%)
FAMILIAR DESPERANZA	22 (75.9%)	7 (4.1%)
FAMILIAR INDIFERENCIA	17 (58.6%)	12 (41.4%)
FAMILIAR DESCONTROL EMOCIONAL	18 (62.1%)	11 (37.9%)
FAMILIAR CONDUCTA INAPROPIADA	24 (82.8%)	5 (17.2%)
FAMILIAR FATIGA	8 (27.6%)	21 (72.4%)
FAMILIAR CONDUCTA DESADAPTATIVA	18 (62.1%)	11 (37.9%)

El 44.8 de los familiares perciben a sus familiares con EM con enojo, el 41% con indiferencia, el 37.9% con descontrol emocional, el 72.4% con fatiga y el 37.9% con conducta desadaptativa.

**Tabla 9. Concordancia de alteraciones en funcionamiento social y emocional entre familiares y pacientes**

	kappa	Birt (concordancia)
Desesperanza	.28	Baja
Enojo	.44	Media
Descontrol emocional	.44	Media
Fatiga	.40	Media
Indiferencia	.05	Pobre
Conducta inapropiada	.41	media

Al realizarse las comparaciones de las respuestas de cada paciente con las de su familiares para las variables observadas en la tabla 12 utilizando los grados de concordancia de BIRT se observa que los niveles de concordancia para desesperanza son bajos, para enojo, descontrol emocional, fatiga y conducta inapropiada la concordancia es media y para indiferencia es pobre.

#### CALIDAD DE VIDA (FAMS)

**Tabla 10. Grado de calidad de vida por subescalas de FAMS**

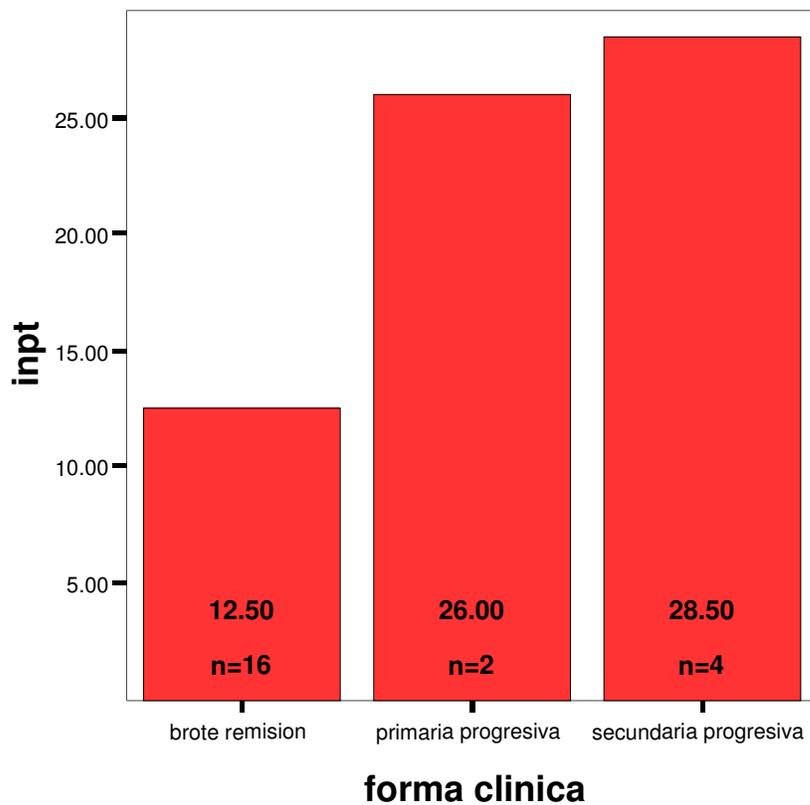
	Media DE	Grado de calidad de vida
Mobilidad	11.46 (4.64)	Moderado
Síntomas asociados	8.68 (6.54)	Moderado
Estado emocional	8.15 (5.71)	Moderado
Aceptación de enfermedad/frustración	11.52 (4.84)	Moderado
Actividad mental y fatiga	16.67 (9.84)	Moderado
Ambiente social/familiar	10.85 (3.3)	Moderado
Preocupaciones adicionales	20.78 (10.08)	Moderado

En todos los ítems que evalúa la escala FAMS para determinar la calidad de vida, la media de todos los pacientes fue moderada, es decir perciben su calidad de vida como moderada, ni buena ni mala.

El 50% de los pacientes que tenían una mala calidad de vida también contaban con un diagnóstico de SCID-I, pero el otro 50% no.

#### 4. COMPARACIONES Y CORRELACIONES ENTRE ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS Y COGNOSCITIVAS Y VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS

**Figura 3. Comparación entre formas clínicas con las puntuaciones globales del inventario neuropsiquiátrico**



En la correlación de los el total del cuestionario neuropsiquiátrico con las formas clínicas de la enfermedad se observa una mayor psicopatología en los sujetos con forma secundaria progresiva sin embargo esta diferencia no es significativa por la prueba de Mann Whitney

**Tabla 11. Coeficiente de correlación entre variables cognoscitivas del cognistat y las variables clínicas y demográficas.**

FUNCIÓN	EDAD	ESCOLARIDAD	AÑOS DE EVOLUCIÓN	No de BROTES	EDSS	No LESIONES SUPRATENTORIALES	No DE LESIONES INFRATENTORIALES
ORIENTACION	R=.079 P=.65	R=-.275 p=0.21	R=-.008 p=0.965	R=-.278 p=.169	R=.238 p=0.19	R=.094 p=0.623	R=.252 p=0.179
ATENCIÓN	R=.079 p=.652	R=-.177 p= 0.324	R=.023 p=.904	R=-.371 p=0.062	R=.343 p=0.055	R=.146 p=.440	R=.208 p=0.271
LENGUAJE COMPRENSIÓN	R=.341 *P=0.045	R=-.247 p=.166	R=.121 p=0.517	R=-.402 *p=0.042	R=.626 *p=.000	R=.302 p=0.105	R=.509 *p=.004
LENGUAJE REPETICIÓN	R=-.007 p=0.969	R=-.266 p=0.134	R=-.152 p=.416	R=-.329 p=0.101	R=.177 p=0.334	R=.292 p=0.117	R=.285 p=0.126
LENGUAJE NOMINACIÓN	R=.245 p=0.157	R=-.424 *p=.014	R=.105 p=0.574	R=-.474 *p=0.014	R=.326 p=0.068	R=.329 p=0.076	R=.338 p=.067
HABILIDADES CONSTRUCCIONALES	R=.312 p=0.068	R=-.474 *p=.005	R=.132 p=0.478	R=-.336 p=0.094	R=.409 *p=0.020	R=.467 *p=0.009	R=.535 *p=0.002
MEMORIA	R=.104 p=0.552	R=-.281 p=0.113	R=.016 p=0.933	R=-.454 *p=0.020	R=.186 p=0.309	R=.217 p=0.249	R=.180 p=0.342
CÁLCULO	R=.072 p=0.681	R=-.435 *p=0.011	R=.007 p=0.969	R=-.269 p=0.184	R=.153 p=0.404	R=.173 p=0.360	R=.281 p=0.132
RAZONAMIENTO ANALÓGICO	R=.241 p=0.164	R=-.441 *p=0.10	R=.039 p=0.834	R=-.471 *p=.015	R=.407 *p=0.021	R=.221 p=.242	R=.408 *p=0.025
RAZONAMIENTO O JUICIO	R=.154 p=0.376	R=-.609 *p=.000	R=-.004 p=0.981	R=-.402 *p=0.042	R=.251 p=0.166	R=.475 *p=0.008	R=.394 *p=0.031

En cuanto a la correlación de las alteraciones cognoscitivas según el cognistat y las variables demográficas y clínicas observamos que existe una relación entre la alteración entre el lenguaje de comprensión, el EDSS, el número de brotes y el No de lesiones infratentoriales

En el lenguaje de repetición encontramos una correlación con la edad y el número de brotes.

En cuanto a las alteraciones en las habilidades construccionales hubo una correlación con la escolaridad, el EDSS, y el número de lesiones tanto supra como infratentoriales

La alteración de la memoria se correlacionó con el número de brotes.

Las alteraciones en el razonamiento analógico se correlacionaron con el número de brotes, el EDSS y el No de lesiones infratentoriales.

Las alteraciones en el razonamiento de juicio se correlacionaron con el número de brotes y el número de lesiones supra e infratentoriales.

**Tabla 12. Coeficiente de correlación de resultados del cuestionario del inventario neuropsiquiátrico y variables demográficas y clínicas.**

FUNCIÓN	EDAD	ESCOLARIDAD	AÑOS DE EVOLUCIÓN	No BROTES	EDSS	No LESIONES SUPRATENTORIALES	No LESIONES INFRATENTORIALES
DELIRIOS	R=.063 p=0.756	R=.391 *p=0.048	R=.340 p=0.089	R=.358 p=0.122	R=.255 p=0.270	R=.170 p=0.417	R=.012 p=0.958
ALUCINACIONES	R=-.379 p=0.051	R=.093 p=0.650	R=-.106 p=0.605	R=.000 p=1.0	R=-.455 *p=0.020	R=-.412 *p=0.041	R=-.371 p=0.068
AGITACIÓN / AGRESIÓN	R=.079 p=0.694	R=.022 p=0.917	R=.250 p=0.218	R=.489 *p=0.029	R=.371 p=0.062	R=.109 p=.603	R=.046 p=0.827
DEPRESIÓN / DISFORIA	R=.041 p=0.838	R=-.072 p=0.727	R=.190 p=0.353	R=.292 p=0.212	R=.027 p=0.897	R=.003 p=0.989	R=-.220 p=0.290
ANSIEDAD	R=-.120 p=0.552	R=-.051 p=0.805	R=.090 p=0.661	R=.185 p=0.435	R=.066 p=0.748	R=.119 p=0.572	R=.014 p=0.949
EXALTACIÓN / EUFORIA	R=.247 p=0.213	R=-.009 p=.963	R=.393 *p=0.047	R=.337 p=0.146	R=.304 p=0.130	R=.364 p=0.074	R=.184 p=0.379
APATÍA / INDIFERENCIA	R=.300 p=0.129	R=-.119 p=0.562	R=.564 *p=0.003	R=.245 p=0.297	R=.354 p=0.076	R=.310 p=0.131	R=.203 p=0.329
DESINHIBICIÓN	R=.299 p=0.130	R=.147 p=0.472	R=.352 p=0.078	R=.454 *p=0.044	R=.302 *p=0.004	R=.302 p=0.143	R=.192 p=0.357
IRRITABILIDAD / LABILIDAD	R=.262 p=0.186	R=.196 p=0.337	R=.157 p=0.444	R=.299 p=0.201	R=.290 p=0.151	R=.275 p=0.183	R=.084 p=0.688
ALTERACIÓN MOTORA	R=.276 p=0.163	R=.032 p=0.876	R=.573 *p=0.002	R=.387 p=.092	R=.137 p=0.505	R=.093 p=0.657	R=.015 p=0.944
CONDUCTA NOCTURNA	R=-.010 p=0.962	R=.398 *p=0.044	R=.239 p=0.239	R=.615 *p=0.004	R=-.002 p=0.992	R=-.044 p=0.836	R=-.066 p=0.754
APETITO / INGESTA DE ALIMENTOS	R=.029 p=0.886	R=-.027 p=0.895	R=.139 p=0.497	R=.099 p=0.678	R=.264 p=0.192	R=.193 p=0.355	R=.196 p=0.347

La presencia de alucinaciones se correlacionó con el EDSS y el número de lesiones supratentoriales

La presencia de exaltación / euforia se correlacionó con los años de evolución

La presencia de apatía ( indiferencia se correlacionó con los años de evolución

La presencia de desinhibición se correlacionó el EDSS y el número de brotes

La presencia de alteraciones en la conducta nocturna se correlacionaron con el número de brotes

**Tabla 13. Comparación de las alteraciones cognitivas según el cognistat y la forma clínica mediante la prueba de Kruskal Wallis**

	BROTE REMISIÓN	PRIMARIA PROGRESIVA	SECUNDARIA PROGRESIVA	p
ORIENTACIÓN, MEDIA (D.E.)	1.13 (.46)	.75 (1.50)	1.60 (1.34)	0.523
ATENCIÓN	1.17 (.49)	2.25 (1.26)	2.0 (1.0)	0.009
LENGUAJE COMPRESIÓN	1.04 (.28)	1.75 (.96)	2.9 (1.0)	0.003
LENGUAJE REPETICIÓN	1.75 (.96)			0.001
LENGUAJE NOMINACIÓN		1.25 (.50)	1.40 (.89)	0.070
HABILIDADES CONSTRUCCIONALES	1.35 (.93)	2.50 (1.73)	2.00(1.41)	1.38
MEMORIA	1.48 (1.04)	2.50 (.58)	2.20 (1.30)	0.026
CÁLCULO	1.26 ( 0.69)	1.75 (1.50)	1.60 ( .89)	0.525
RAZONAMIENTO ANALÓGICO	1.17 (.49)	1.50 (1.00)	2.0 (1.22)	0.074
RAZONAMIENTO JUICIO	1.17 ( .65)	1.75 (1.50)	1.80 (1.30)	0.197

Test Statistics

a Kruskal Wallis Test

b Grouping Variable: forma clinica

Se realizó una comparación entre las funciones cognitivas del cognistat y las formas por medio de una prueba de Kruskal Wallis para saber si existía diferencia entre el deterioro de las funciones cognitivas y la forma de evolución clínica.

Se encontraron diferencias significativas con  $p < 0.05$  en las siguientes funciones concluyéndose que las formas clínicas progresivas presentan mayor deterioro en esas funciones.

**Tabla 14. Funciones cognitivas del cognistat en donde existe diferencia significativa entre formas clínicas**

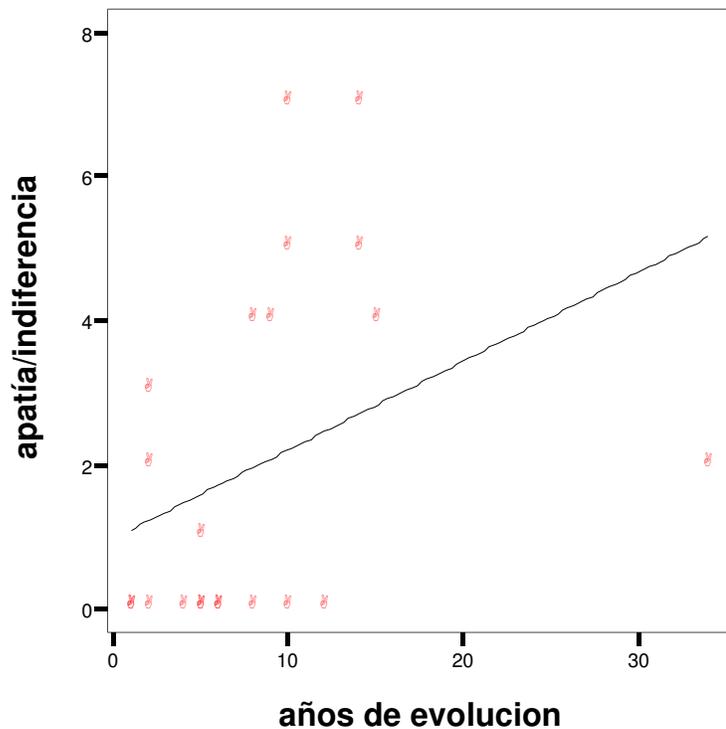
	Chi cuadrada	p
atención	9.46	0.009
Lenguaje comprensión	11.4	0.003
Lenguaje repetición	14.45	0.001
memoria	7.32	0.026

**Tabla 15. Comparación de los síntomas neuropsiquiátricos según el cuestionario del inventario neuropsiquiátrico y la forma de evolución clínica mediante la prueba de Kruskal Wallis.**

	BROTE REMISIÓN	PRIMARIA PROGRESIVA	SECUNDARIA PROGRESIVA	P
DELIRIOS, media (D.E.)	.89 (1.91)	1.75 (1.50)	.50 (1.00)	0.987
ALUCINACIONES	.44 (1.29)			.0629
AGITACIÓN / AGRESIÓN	2.06 (2.36)	2.50 (1.91)	2.50 (1.73)	0.843
DEPRESIÓN / DISFORIA	3.22 (2.46)	2.75 (2.50)	2.00 (2.45)	0.632
ANSIEDAD	1.61 ( 2.52)	2.75 (1.89)	2.25 (2.25)	0.478
EXALTACIÓN / EUFORIA	1.56 (2.62)	3.0 (2.58)	2.25 (2.06)	0.320
APATÍA / INDIFERENCIA	1.72 (2.54)	3.0 (2.16)	2.50 (2.38)	0.419
DESINHIBICIÓN	1.94 (2.94)	4.25 (1.26)	4.50 (0.58)	0.140
IRRITABILIDAD / LABILIDAD EMOCIONAL	2.83 (2.66)	4.50 (1.91)	3.25 (2.75)	0.465
ALTERACIÓN MOTORA	1.44 (2.48)	1.50 (1.91)	.75 (.96)	.879
CONDUCTA NOCTURNA	1.75 (2.06)	1.25 (2.50)	1.25 (2.50)	0.312
APETITO / CONDUCTA ALIMENTARIA	1.28 (2.14)	1.25 (2.50)	1.25 (2.50)	0.964

En conclusión para los síntomas del inventario no hubieron diferencias significativas entre las tres formas de evolución clínica ya que en ninguno de los resultados se obtuvo una  $p < 0.05$ .

Figura 5. Correlación entre los años de evolución y las alteraciones cognitivas, afectivas y conductuales.



Se calcularon coeficientes de Spearman (con sus respectivos valores de p), para la relación entre años de evolución y severidad de los síntomas neuropsiquiátricos, depresión (HAM-D) y MADRS), así como resultados del COGNISTAT. La única correlación significativa aparece en la grafica @.535, p=0.010)

## DISCUSIÓN

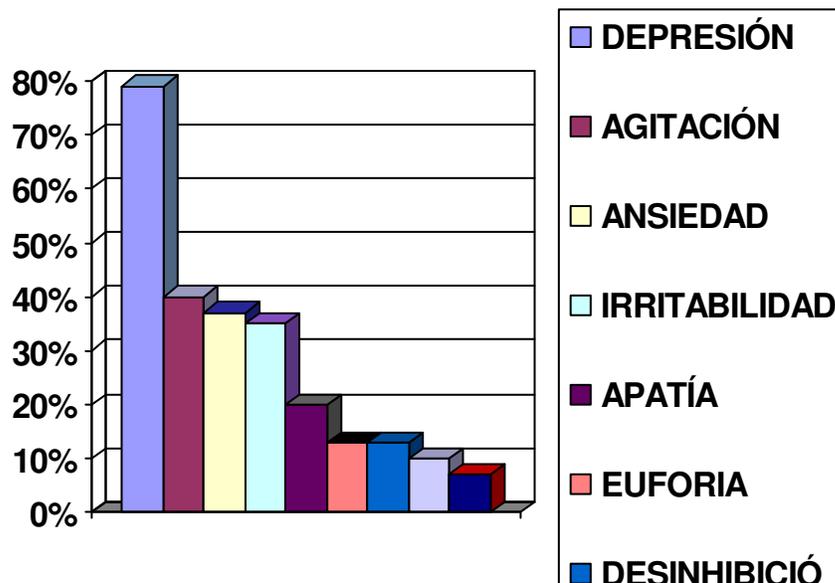
- Se evaluaron 41 casos y 34 controles, con una media de edad de 36.3 años. Dos terceras partes de la población fueron mujeres. La escolaridad fue alta con un porcentaje de licenciatura de 42.1 % y de preparatoria de 36.8% por lo que para la pareación de controles una de las variables más importantes fue escolaridad. Esto es de relevancia ya que se sabe que el grado de escolaridad puede tener influencia en el desempeño cognoscitivo.
- La población fue mexicana, a excepción de un paciente que nació en Sao Paolo, Brasil, localidad en donde la prevalencia de EM es similar a la de México<sup>i</sup>.
- La mayoría de los casos y controles contaban con esquema de inmunización completo, incluyendo varicela, enfermedad exantemática que presentaron con mayor frecuencia (67%).
- Los porcentajes de formas clínicas fueron de 72% brote remisión, 9% primariamente progresiva y 19% secundariamente progresiva, porcentajes similares a los reportados en la literatura.
- La media de años de evolución de la enfermedad en los casos fue de 7.18 DE 6.39.
- En cuanto a la discapacidad promedio fue de 4.5 DE 1.95 con la escala de EDSS, grado de discapacidad moderado.
- En cuanto a los hallazgos de la resonancia magnética el promedio de lesiones supratentoriales fue de 10.14(4.19) y lesiones infratentoriales 4.69 (3.05). Sólo dos pacientes contaban con IRM de médula espinal, por lo que la variable no se incluyó en el estudio. El cuerpo caloso se encontró comprometido en 93% de los pacientes, lo que va de acuerdo con la noción de que la lesión del cuerpo caloso es muy sugestiva casi patognómica de EM cuando existen lesiones cerebrales en una IRM con características de lesiones desmielinizantes.
- No todos, aunque la mayoría de los pacientes, contaban con el resto de estudios paraclínicos que se incluyen en el protocolo de estudio de EM. El 50% de los pacientes que contaban con punción lumbar para búsqueda de bandas oligoclonales tenían un resultado positivo. En cuanto a los potenciales evocados, se encontraron potenciales visuales prolongados en 93% de los pacientes, 87.1% en los somatosensoriales, y 51.6% en los auditivos, lo que está de acuerdo con la literatura que refiere que los visuales son los más específicos y los auditivos los menos.
- En cuanto al tratamiento, el 82% de los pacientes había recibido bolos en alguna ocasión con una media de 3 series de bolos por paciente. El 63% de los pacientes se encontraban en tratamiento con terapia inmunosupresora y solo el 27% con terapia modificadora de la enfermedad. Lo anterior se debió a dos razones, la primera, que solo en los casos brote remisión (72% de la muestra) está indicada la terapia con interferón, y la segunda al costo elevado de este tipo de terapia. Casi exclusivamente los pacientes de nuestra población que logran ser incluidos en el seguro social pueden aspirar a esta terapia. Se recomienda estudiar la participación de los diferentes tipos de tratamiento en la presentación de alteraciones neuropsiquiátricas<sup>ii</sup>.
- En la muestra de casos la función cognoscitiva que se observó con mayor compromiso fue la memoria(41%). El cognistat no permite conocer qué fase de la memoria es la comprometida (formación de huella mnésica o evocación) pues es sólo una prueba de tamizaje, por lo que para evaluar a más

profundidad esta función, se requeriría de pruebas neuropsicológicas más específicas. Sin embargo, la atención que es necesaria para lograr la huella mnésica se vió alterada en un menor porcentaje (26%). Con esto concluimos que las alteraciones mnésicas no dependen únicamente de una falla en la atención. El cálculo se vió alterado en 31% de los pacientes, las habilidades constructivas en 26%, el razonamiento analógico en 23%, el razonamiento de juicio, la orientación y el lenguaje de comprensión en 18%. La función más conservada fue la nominación.

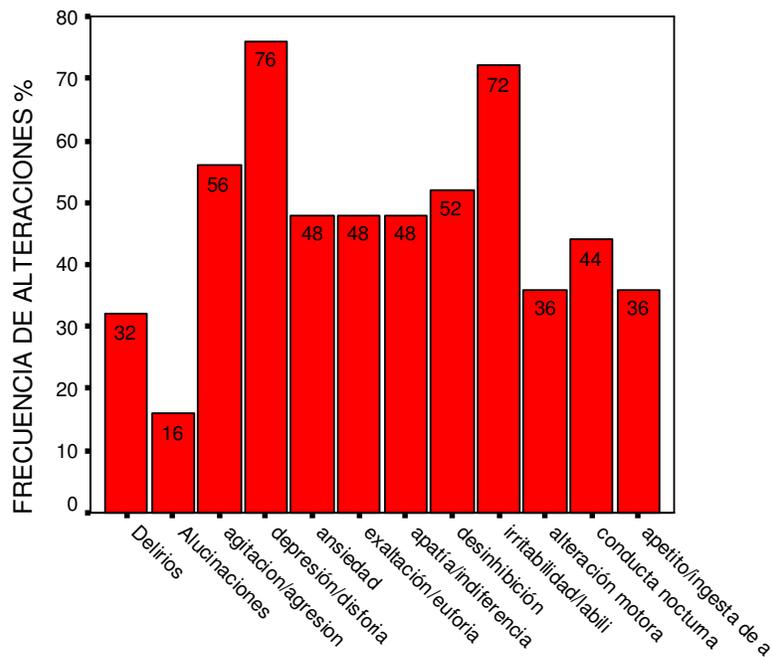
- Los resultados encontrados nos hacen concluir que las funciones cognoscitivas pueden encontrarse francamente alteradas en los pacientes con EM. Casi todas las funciones cognoscitivas (juicio, razonamiento analógico, cálculo, memoria, habilidades construccionales, repetición, comprensión, atención y orientación) a excepción de la nominación se vieron significativamente alteradas en comparación con los controles.
- De los resultados más sólidos que se obtuvieron fueron los del instrumento SCID-I, ya que ésta escala es diagnóstica y no de tamizaje o severidad. Los trastornos observados en los casos son variados pero la mayoría se incluyen en las categorías de trastornos depresivos, trastornos bipolares y trastornos de ansiedad.
- En conjunto, los trastornos depresivos fueron de 54.1%, el doble que los diagnosticados en los controles 26.5%. Igualmente en los resultados del instrumento INP, que es un reporte indirecto del familiar, la depresión/disforia fue de 76%. Lo anterior está de acuerdo con la literatura reportada e incluida en el marco teórico del presente trabajo que reporta depresión del 20-70%. Es importante aclarar que para la SCID-I se agruparon todos los trastornos depresivos incluyendo el trastorno adaptativo con síntomas afectivos, que se realiza cuando el paciente presenta síntomas depresivos aislados y transitorios posteriores al diagnóstico de EM. También se realizaron los diagnósticos cuando el paciente había presentado el conjunto de síntomas previos a la enfermedad, aún si estos ya estaban resueltos. Lo anterior es una característica de la escala, que permite realizar diagnósticos cuando la sintomatología está presente en el momento de su aplicación o previamente, aún cuando al realizarla los síntomas ya no estén presentes. Para fines del estudio se descartó la categoría diagnóstica Trastorno depresivo asociado a enfermedad médica, ya que en caso de no descartarla se hubieran empobrecido los resultados del subtipo de trastorno depresivo que se observaba en los pacientes. Sin embargo, la diferencia en las prevalencias de trastornos depresivos en comparación con los controles nos hace pensar que la depresión es parte de la esclerosis múltiple, no sólo una reacción adaptativa por padecer la enfermedad. De esto se concluye que la depresión, altamente prevalente en esta población debe de ser buscada intencionalmente y tratada, ya que es uno de los factores que más demerita la calidad de vida de estos pacientes<sup>iii</sup>.
- De acuerdo a las características de la depresión, en nuestra muestra los hallazgos son similares a los descritos en la literatura con un predominio de síntomas como irritabilidad, preocupaciones físicas y desesperanza. Las ideas de muerte y culpa no son tan frecuentes en comparación con los controles con depresión que no padecen una enfermedad física concomitante. Así mismo, en el inventario neuropsiquiátrico la irritabilidad reportada fue muy alta (72%). Para la búsqueda porpositiva de este trastorno es necesario conocer que se trata de una depresión con presentación atípica.

- El trastorno bipolar I se diagnosticó en 16.2% de los casos, mientras que en los controles no se presentó. Sin embargo, sabemos que en reportes previos este trastorno es de 11-13% en pacientes con EM y en la población general de 0.7-1.0%.
- La prevalencia de trastornos de ansiedad fue de 21.6% en los casos, un poco más del doble que el porcentaje de los controles (8.8%). En los pacientes con EM se observó un franco predominio de trastorno de ansiedad generalizada (18.9%), en comparación con los controles, en donde solo se presentó en 2.9%. En el inventario neuropsiquiátrico, los familiares observaron síntomas ansiosos en 48% de los pacientes, más del doble de lo diagnosticado con el SCID-I
- Los trastornos psicóticos son infrecuentes en los pacientes con EM y sólo se realizó diagnóstico de trastorno psicótico debido a enfermedad médica general en un caso. En el inventario neuropsiquiátrico los delirios fueron reportados por los familiares en 32% de los pacientes y las alucinaciones en 16%. Este hallazgo no es compatible con el diagnóstico del SCID-I y puede deberse a que la falta de juicio, que es frecuente en las personas que padecen EM puede interpretarse como pensamiento delirante por los familiares<sup>iv</sup>.
- De especial interés, son las alteraciones en el afecto que suelen presentarse en los pacientes con esclerosis múltiple y que se conforman con síntomas que no se observan habitualmente en pacientes con trastornos psiquiátricos "puros", sin alteraciones neurológicas concomitantes. En cuanto a la evaluación clínica, el conjunto de euforia, pes sclerotica y belle indifference fué de 30%, en el INP de 48%, y en la escala ESDQ de 25.9%. Lo anterior es elevado en comparación con la literatura previa<sup>v</sup>, especialmente con un estudio realizado que utiliza el INP en una población similar del INNN

Alteraciones del INP en Diaz Olavarrieta et al. <sup>vi</sup>



Alteraciones del INP en nuestro estudio



- Sin embargo, la evaluación clínica coincide con los hallazgos de los dos instrumentos que utilizamos para medir esta alteración. Con lo anterior concluimos que esta alteración fue particularmente elevada en nuestra población. Para aclarar este punto se propone utilizar la escala específica de euforia sclerótica en una población similar más amplia.
- La prevalencia de risa y llanto patológico en los pacientes con EM de nuestra muestra fue de 11% y 22% respectivamente, lo que concuerda con la literatura revisada<sup>vii, viii</sup>. Estos síntomas pueden llegar a confundirse con la euforia sclerótica, por lo que hay que ser cuidadosos al medirlos. En la literatura se agrupan como afecto pseudobulbar o como PLC (pathological laughing and crying), sin embargo, en nuestra muestra el llanto patológico es dos veces más prevalente que la risa patológica. Al igual que la euforia sclerótica, proponemos un estudio con una población más amplia que establezca la prevalencia específica de estas alteraciones.
- En cuanto a la falla en el control emocional y la pérdida o alteración de habilidades sociales en estos pacientes el instrumento ESDQ nos reportó resultados muy relevantes. Los pacientes perciben enojo en un 38.5%, descontrol emocional en un 40%, desesperanza en un 26.9%, inercia en 30.8% fatiga en 63%, indiferencia en 22.2%, conducta inapropiada en 14.8% y euforia en 25.9%. De acuerdo a los resultados observamos que existe una importante alteración en las áreas que reflejan el control emocional y las habilidades psicosociales, las cuales son fundamentales para relacionarse con otras personas. Esto es muy relevante, ya que por un lado, cuando los pacientes perciben estas fallas, les son muy molestas y por otro, pueden llegar a dificultar su habilidad para relacionarse. Por los resultados (de medios a bajos) de los grados de concordancia entre familiares y pacientes en la percepción de estas fallas, podemos concluir que los familiares logran percibir mejor estas alteraciones y que en los pacientes existe en general una falta de introspección (sobre todo en la indiferencia). Estos hallazgos deberían de tomarse en cuenta en la rehabilitación psicosocial de estos pacientes al igual

que en los programas de educación de la enfermedad para familiares y pacientes con el propósito de mejorar sus relaciones interpersonales y su calidad de vida. La fatiga que se reportó muy alta tanto en pacientes como en familiares es una característica central de la enfermedad y no debe de tomarse en cuenta como síntoma depresivo o de disfunción emocional y social, ya que podría ser parte de la enfermedad y resultar en una variable confusora en la evaluación de las alteraciones neuropsiquiátricas.

- En cuanto a la calidad de vida la escala FAMS evalúa esta variable en 7 ítems : movilidad, síntomas asociados, estado emocional, frustración/aceptación de la enfermedad, actividad mental y fatiga, ambiente familiar y social y preocupaciones adicionales. En todos los reactivos la calidad de vida de la media de los pacientes debida a cada a cada uno de ellos fue moderada. El 50% de los pacientes que tenían puntajes de calidad de vida mala contaban con algún diagnóstico de SCID-I, pero el otro 50% no. Podemos decir que la mala calidad de vida para los pacientes con EM se relaciona con un trastorno mental en 50% de los casos, y en el resto se relaciona con los problemas de la vida diaria a los que se enfrentan por padecer enfermedad neurológica en sí misma.
- En cuanto a las correlaciones de las variables demográficas y clínicas con las alteraciones cognoscitivas y neuropsiquiátricas se concluye que las formas progresivas padecen más de este tipo de síntomas y trastornos, principalmente de alteraciones cognoscitivas como atención, comprensión, repetición y memoria, resultados muy relevantes por el grado de discapacidad que confieren las estas alteraciones. Los años de evolución no se relacionan con las mismas. <sup>ix</sup>.
- El número de brotes, el grado de discapacidad y el número de lesiones supratentoriales e infratentoriales se relacionaron significativamente con las alteraciones cognoscitivas.
- Las exaltación, la euforia y la desinhibición se correlacionaron con los años de evolución y el número de brotes.
- El presente estudio evaluó exhaustivamente las alteraciones neuropsiquiátricas asociadas a EM y comprándolas con controles poblacionales. De las principales fortalezas del presente estudio es que se utilizaron varias escalas en donde diferentes síntomas o grupos de síntomas se podían comparar entre sí. De especial importancia fueron los resultados de la SCID-I que es una escala diagnóstica. Para las alteraciones cognoscitivas, se utilizaron instrumentos de tamizaje, por lo que se propone realizar estudios en donde se profundize más en las características de las alteraciones encontradas en este reporte. Si bien, por lo exhaustivo del estudio no se logró profundizar en muchas áreas y la n no fue muy grande, con este estudio se obtuvo un panorama bastante completo de las alteraciones neuropsiquiátricas en la población de EM del INNN.
- Se propone correlacionar las alteraciones neuropsiquiátricas con otras variables de IRM estructurales como volumetría y funcionales<sup>x</sup> y, si es posible de autopsia para comprender mejor la fisiopatología de las alteraciones neuropsiquiatritas en la esclerosis múltiple.

---

.

.



## REFERNCIAS

- <sup>1</sup> Minden SL, Schiffer RB, (1990) Affective disorders in múltiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Archives of Neurology*, 47 98-104.
- <sup>1</sup> Joffe RT, Lippert, GP, Gray TA, Sawa G horvath S. (1987) Mood disorder and multiple sclerosis *Archives of Neurology*, 44 376-8
- <sup>1</sup> Feinstein A, Feinstein KJ, Gray T, O'Connor P (1997) The prevalence and neurobehavioural correlates of pathological laughter and crying in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 54, , 116-21
- <sup>1</sup> Compston DAS (1990) The Dissemination of multiple Sclerosis. *Journal of the Royal College of physicians of London*. , 24, 207-18
- <sup>1</sup> González-Scarano F, Spielman RS, Nathanson, N (1986) Epidemiology of multiple sclerosis. In *Multiple Sclerosis* ed WI mc Donald, DH Silberberg pp 37-55.
- <sup>1</sup> Skegg, DCG, Cormin PA, Craven RS, , mallock JA, Pollock M, (1987) *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, , 50 134-9.
- <sup>1</sup> Ebers CG, Bulman DE, (1986) The geography of MS reflects genetic susceptibility. *Neurology*, 36 (suppl), 108-
- <sup>1</sup> Dean G, (1967) Annual incidence, prevalence and mortality of multiple sclerosis in white south Africans born and in white immigrants to South Africa. *British medical journal*, 2, 724-730.
- <sup>1</sup> Kurtzke JF, Hyllested K, (1979). Multiple Sclerosis in the Faroe Islands 1. clinical and epidemiological features. *Annals of Neurology*, 5, 6-21.
- <sup>1</sup> Miller Dh, Hammond SR, . mc leod JG, Purdie G, Skegg DCG, (1990) Multiple Sclerosis in Australia and New Zealand : are the determinants genetical or environmental? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 53, 903-5.
- <sup>1</sup> Schumaker, G. A., Beebe, G., Kibler, R.F Probelems of experimental trials of theray in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Science*, 122, 552-568.
- <sup>1</sup> Poser, S., Pary, D.W., Scheinburg, L (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Annals of neurology*, 13, 227-231.
- <sup>1</sup> Mc Donald, W.T., Compston, A., Edan, G. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines form the international panel on the diagnosis of multiple sclresosis. *Annals of Neurology*, 50(1), 121-127
- <sup>1</sup> Lublin, F.D., Reingold, S.C. (1966). Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology*. 46 (2), 907-911
- <sup>1</sup> Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F, et. Al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations, *Mult Scler* 2000; 6: 267-73.
- <sup>1</sup> Whitlock FA, Siskind MM. (1980) Depression as a major symptom of multiple sclerosis *Journal of Neurolog, neurosurgery and psychiatry*, 39 , 1008-13
- <sup>1</sup> Joffe RT, Lippert GP (1987) Mood Disorder and Multiple Sclerosis , *Archives of Neurology*, 44 376-8
- <sup>1</sup> Minden SL, Orav J, Reich P. (1987) Depression in multiple sclerosis *General Hospital Psychiatry* 9, 426-434.
- <sup>1</sup> Minden SL, Orav J, Reich P. (1987) Depression in multiple sclerosis *General Hospital Psychiatry* 9, 426-434.
- <sup>1</sup> Schiffer RB, Caine ED, Bamford KA Levy s. Depressive Episodes in in patients with multiple sclerosis. *American journal of Psychiatry*, 140 140 1498-500
- <sup>1</sup> Joffe RT, , Lippert GP, Gray TA , Sawa G horvath Z. (1987a) Mood Disorder and Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 44, 376-8.
- <sup>1</sup> Sadovnik AD, Remick RA, Allen J et. Al. (1996) Depression and Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46, 628-632.
- <sup>1</sup> Schubert DSP, Foliart Rh (1993) Increases depresión in múltiple sclerosis A meta-analysis. *Psychosomatics*, 34, 124-30.
- <sup>1</sup> Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA (1989) Cognitive disturbance in patients with relapsing-remitting múltiple sclerosis. *Archives of Neurology* 46, 1113-19.
- <sup>1</sup> Ron MA, Logsdail SJ. (1989) Psychiatric morbidity in múltiple sclerosis: a clinical and MRI Study. *Psychological Medicine* 19, 887-95
- <sup>1</sup> Minden SL, Schiffer RB, (1990) Affective disorders in múltiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Archives of Neurology*, 47 98-104.
- <sup>1</sup> Nyenhuis DL, Rao SM, Zajecka JM, , luchetta T, 81995) Mood Disturbance Versus other symptoms of depresión in múltiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological society*, 1, 291-6.
- <sup>1</sup> Schiffer RB, Babilgian HM (1984) Behavioural disturbance in multiple sclerosis, temporal lobe epilepsy and amyotrophic lateral sclerosis; an epidemiologic study. *Archives of Neurology* 41 1067-9
- <sup>1</sup> Stenager E, Jensen K (1988) Multiple sclerosis: correlation of psychiatric admissions to onset of initial symptoms. *Acta Neurologica Scandinava* 77, 414-17.

- <sup>1</sup> Mc Ivor GP, Riklan M, Reznikoff m (1984) Depression in multiple sclerosis as a function of length and severity of illness, age, remissions and perceived social support. *Journal of clinical Psychology*, 40, 1028-33
- <sup>1</sup> Rabins PV, Brooks BR, O'donnell P et al. (1986) structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis. *Brain*, 109, 585-97
- <sup>1</sup> Dalos NP, Rabins PV, Brooks PR, O' Donnell P. (1983) Disease Activity and Emotional state in Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology* 13, 573-7.
- <sup>1</sup> Honer WG, Hurwitz T, Li DKB, Palmer M (1987) Temporal lobe involvement in multiple sclerosis patients with psychiatric disorders. *Archives of Neurology* 44 376-8
- <sup>1</sup> Reischies FM, Baum K, Brau H, (1988) Cerebral magnetic resonance imaging findings in multiple sclerosis. Relation to disturbance of affect, drive and cognition. *Archives of Neurology* 45 1114-16.
- <sup>1</sup> Pujol J, Bello J, Deus J, Marti-Vilalta JL, Capdevila A (1997) Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology* 49 1105-10
- <sup>1</sup> C. Borràs, J. Ríó, J. Porcel, M. Barrios, M. Tintoré, and X. Montalban Emotional state of patients with relapsing-remitting MS treated with interferon beta-1b *Neurology*, May 1999; 52: 1636.
- <sup>1</sup> Hutchinsosn M, Stack J, Buckley p, (1993) Bipolar affective disorder prior to the onset of multiple sclerosis *Acta Neurologica Scandinavica*, 88 388-93
- <sup>1</sup> Schiffer RB, Wineman M, Weitkamp LR (1986) Association between bipolar affective disorder and multiple sclerosis. *American journal of Psychiatry*, 143, 94-5
- <sup>1</sup> Joffe RT, Lippert, GP, Gray TA, Sawa G, Horvath S. (1987) Mood disorder and multiple sclerosis *Archives of Neurology*, 44 376-8
- <sup>1</sup> Minden et al SL, Orav, J, Schildkraut JJ (1988) Hypomanic reactions to ACTH and prednisone treatment for multiple sclerosis. *Neurology* 38 1631-4
- <sup>1</sup> Cottrell -BL, Wilson SAK, (1926) The affective symptomatology of disseminated sclerosis *Journal of Neurological Psychopathology*, 7, 1-30
- <sup>1</sup> Poeck K (1969) Pathophysiology of emotional disorders associated with brain damage. . In *Handbook of Clinical Neurology*, vol 3, ed PJ Vinken, GW Bruyn pp. 343-67, Amsterdam North Holland Publishing
- <sup>1</sup> Feinstein A, Feinstein KJ, Gray T, O'Connor P (1997) The prevalence and neurobehavioural correlates of pathological laughter and crying in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 54, 116-21
- <sup>1</sup> Black DW (1982) Pathological laughter: a review of the literature. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 170, 67-71.
- <sup>1</sup> Ross ED, Stewart RE (1987) Pathological display of affect in patients with depression and right frontal brain damage. *Journal of Nervous and Mental Disease* 175, 165-72.
- <sup>1</sup> Davison K, Bagley CR (1969) Schizophrenia like psychoses associated with organic disorders of the central nervous system. A review of the literature In *Current Problems in Neuropsychiatry*, ed. RN Herrington pp 113-84. . Ashford, Kent : Hedeley.
- <sup>1</sup> Feinstein A, du Boulay G, Ron MA. MA (1992) Psychotic illness in multiple sclerosis. A clinical and magnetic resonance imaging study. *British Journal of Psychiatry* 161, 680-5.
- <sup>1</sup> Feinstein A, Ron MA. (1990) Psychosis associated with demonstrable brain disease. *Psychological Medicine*, 20, 793-803.
- <sup>1</sup> Feinstein A, Ron MA. (1990) Psychosis associated with demonstrable brain disease. *Psychological Medicine*, 20, 793-803.
- <sup>1</sup> CHARCOT JM. Lectures on the diseases of the nervous system delivered at La Salpetriere. London. New Sydenham Society, 1877.
- <sup>1</sup> OMBREDANE A. Les troubles mentaux de la sclerose en plaques. Paris. PUF, 1929
- <sup>1</sup> RICHARDSON JT, ROBINSON A, ROBINSON I. Cognition and multiple sclerosis: a historical analysis of medical perceptions. *J Hist Neurosci* 1997; 6: 302-319.
- <sup>1</sup> RAO SM, LEO GJ, BERNARDIN L, UNVERZAGT F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-691.
- <sup>1</sup> RON MA, FEINSTEIN A. Multiple sclerosis and the mind (editorial). *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992; 55: 1-3.
- <sup>1</sup> WHITEHOUSE PJ. The concept of subcortical and cortical dementia: another look. *Ann Neurol* 1986; 19: 1-6.
- <sup>1</sup> RAO SM, HAMMEKE TA, MCQUILLEN MP, KHATRI BO, LLOYD D. Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984; 41: 625-631.
- <sup>1</sup> COMI G, MARTINELLI V. Alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple. Correlaciones metabólicas, neurofisiológicas BARAK Y, ACHIRON A. Effect of Interferon-beta -1b on Cognitive Functions in Multiple Sclerosis. *Eur Neurol* 2002; 47: 11-14. as y de imagen. Cuadernos de esclerosis múltiple, Dic 1998; 1: 12-22.
- <sup>1</sup> LYON-CAEN O, JOUVENT R, HAUSER S. Cognitive function in recent onset demyelinating diseases. *Arch Neurol* 1986; 43: 1138-1141.
- <sup>1</sup> FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198

- <sup>1</sup> VICENS A, DE CASTRO P. Funciones cognitivas en la esclerosis múltiple. Revisión bibliográfica (1980-1991). *Neurología* 1992; 7: 185-189
- <sup>1</sup> Effect of Interferon-beta –1b on Cognitive Functions in Multiple Sclerosis. *Eur Neurol* 2002; 47: 11-14. as y de imagen. Cuadernos de esclerosis múltiple, Dic 1998; 1: 12-22.
- <sup>1</sup> HALLIGAN FR, REZNIKOFF M, FRIEDMAN HP, LA ROCCA NG. Cognitive dysfunction and change in multiple sclerosis. *J Clin Psychol* 1988; 44: 540-548.
- <sup>1</sup> FRANKLIN GM, NELSON LM, FILLEY CM, HEATON RK. Cognitive loss in multiple sclerosis. Case reports and review of the literature. *Arch Neurol* 1989; 46: 162-167
- <sup>1</sup> HEATON RK, NELSON LM, THOMPSON DS, BURKS JS, FRANKLIN GM. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 1985; 53: 103-110
- <sup>1</sup> VAN DEN BURG W, VAN ZOMEREN AH, MINDERHOUD JM, PRANGE AJA, MEIJER NSA. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis and mild physical disability. *Arch Neurol* 1987; 44: 494-501.
- <sup>1</sup> JENNEKENS-SCHINKEL A, LABOYRIE PM, LANSEN JB, VAN DER VELDE EA. Cognition in patients with multiple sclerosis after four years. *J Neurol Sci* 1990; 99: 229-247
- <sup>1</sup> RAO SM, LEO GJ, HAUGHTON VM, ST. AUBIN-FAUBERT P, BERNARDIN L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology* 1989; 39: 161-166
- <sup>1</sup> LITVAN I, GRAFMAN J, VENDRELL P. Slowed information processing in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 281-285
- <sup>1</sup> Marina Drake, Adriana Carrá, Ricardo F. Allegri. Trastornos de la memoria en la esclerosis múltiple. *Revista Neurológica Argentina* 2001; 26: 108-112
- <sup>1</sup> GRANT I, McDONALD N, TRIMPLE M. Neuropsychological impairment in early Multiple Sclerosis. En: K. Jensen: *Mental disorders and cognitive deficits in Multiple Sclerosis*. J Libbey. London, 1989.
- <sup>1</sup> PELOSI L, GREESEN JM, HOLLY M, HAYWARD M, BLUMHARDT LD. Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain* 1997; 120: 2039-2058.
- <sup>1</sup> GRANT I, McDONALD N, TRIMPLE M, SMITH E, REED R. Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1984; 47: 250-255
- <sup>1</sup> BEATTY WW, GOODKIN DE, HERTSGAARD D, MONSON N. Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1990; 47: 305-308.
- <sup>1</sup> KUJALA P, PORTIN R, RUUTIAINEN J. The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain* 1997; 120: 289-297
- <sup>1</sup> KURTZKE JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452
- <sup>1</sup> COMI G, FILLIPI M, MARTINELLI V, CAMPI A, RODEGHER M, ALBERONI M et al. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1995; 132: 222-227
- <sup>1</sup> FEINSTEIN A, KARTSOUNIS LD, MILLER DH, YOUL BD, ROM MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow study. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1992; 55: 869-876
- <sup>1</sup> WARRINGTON EK, WEISKRANTZ L. Amnesia: a disconnection syndrome? *Neuropsychologia* 1982; 20: 233-248
- <sup>1</sup> ZIGMOND AS, SNAITH RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scand* 1983; 67: 361-370
- <sup>1</sup> JENKINS R, MANN AH, BELSEY E. Design and use of a short interview to assess social stress and support in research and clinical settings. *Soc Sci Med* 1981; 151: 195-203
- <sup>1</sup> JACOBS I, KINKEL PR, KINKEL WR. Correlations of nuclear magnetic resonance imaging, computerized tomography and clinical profiles in MS. *Arch Neurol* 1986; 43: 452-454
- <sup>1</sup> DAMIAN MS, SCHILLING G, BACHMANN G, SIMON C, STÖPLER S. White matter lesions and cognitive deficits: relevance of lesion pattern? *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 4430-4436
- <sup>1</sup> WILLIAMS JBW, et al. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID) multisite test-retest reliability. *Arch Gen Psychiatry* 49: 630-636, 1992.
- <sup>1</sup> Robins LN, Helzer JE, Croughan J, et al. National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule : its history , characteristics, and validity. *Arch of Gen Psychiatry* 38: 381-389, 1981
- <sup>1</sup> Endicott J, Spitzer RL: A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia . *Arch Gen Psychiatry* 35 : 837-844, 1978
- <sup>1</sup> Segal DL, Hersen M, Van Hasselt VB et al, Reliability of diagnosis in older psychiatric patients using the structured clinical interview for DSM-III-R *Journal of Psychopathology and Behavioural Assessment* 15:347-356, 1993
- <sup>1</sup> Segal DL, Hersen M, Van Hasselt VB: Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-III-R an evaluative review. *Compreh Psychiatry* 35: 316-327, 1994
- <sup>1</sup> Segal DL, Kabacoff RI, Hersen m et al, Update on the Reliability of diagnosis in older psychiatric outpatients using the Structured Clinical Interview for DSM-III-R *Journal of Clinical Geropsychology* I : 313- 321, 1995.
- <sup>1</sup> Stratowski SM, Tohen m, Stoll AL, et al: Comorbidity in psychosis at first hospitalization *Am J of Psychiatry* 150: 752-757, 1993
- <sup>1</sup> Strakowski SM, Keck PE, McElroy SL, et al: Chronology of comorbid and principal syndromes in first-episode psychosis. *Compr Psychiatry* 36:106-112, 1995

- <sup>1</sup> Stukenberg KW, Dura JR, Kiecolt-Glaser JK: Depression Screening Scale validation in an elderly community-dwelling population *Psychological Assessment* 2: 134-138, 1990
- <sup>1</sup> Spitzer RL: Psychiatric Diagnosis: are clinicians still necessary? *Compr Psychiatry* 24: 399-411
- <sup>1</sup> Skodol AE, Rosnick L, Kellman D, et. Al. Validating structured DSM-III-R personality disorder assessments with longitudinal data. *Am J Psychiatry* 145: 1297-1299, 1988
- <sup>1</sup> Kranzler HR, Ronald MN, Burleson JA et al : Validity of Psychiatric diagnosis en patients with substance use disorders: is the interview more important than the interviewer? *Compr Psychiatry* 36 278-288, 1995
- <sup>1</sup> HAMILTON M , A rating scale for depressio. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62, 1960
- <sup>1</sup> KEARNS NP, et al: A comparison of depression rating scales. *Br J Psychiatry* 131:49-52, 1977.
- <sup>1</sup> ENDICOTT J et al: Hamilton Depression Rating Scale: extracted from regular and change versions of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 38:98-103, 1981.
- <sup>1</sup> GASTFAR M, GILSDORF U: The Hamilton Depression Rating Scale in a WHO collaborating program, in *The Hamilton Scales (Psychopharmacology Series 9)*. Edited by BECH P, Coppen A. Berlin , Springer-Verlag, 1990
- <sup>1</sup> REHM L, O'HARA: Item characteristics of the Hamilton Rating Scale for Depression. *J Psychiatr Res* 19: 31-41, 1985.
- <sup>1</sup> REYNOLDS WM, KOBAK KA, Reliability and Validity of the Hamilton Depression Inventory: a papel and pencil version of the Hamilton Rating Scale Interview. *Psychological Assessment* 1(3): 238-241,1989.
- <sup>1</sup> BECH PI et al, : Quantitative rating of depressive states: correlation between clinical assessment , Bech's self-rating scale, and Hamilton's objective rating scale. *Acta Psychiatr Scand* 51: 161-170, 1975
- <sup>1</sup> LINDEN M.Et al. The impact of somatic morbidity on the Hamilton Depresión Rating Scale in the very old. *Acta Psychiatr Scand* 92:150-154, 1995.
- <sup>1</sup> Knesevich JW et al: Validity of the Hamilton Depression Rating Scale for Depression. *Br J Psychiatry* 131:49-52, 1977.
- <sup>1</sup> BRUSS GS, Hamilton Anxiety Rating Scale interview guide: joint review and test-retest methods for interrater reliability. *Psychiatry Res* 53:191-202,1994.
- <sup>1</sup> LIPMAN RS: differentiating anxiety and depression in anxiety disorders: use of rating scales. *Psychopharmacol Bull* 18:69-82, 1982.
- <sup>1</sup> KOBAK KA. Development and validation of a computer-administered version of the Hamilton Anxiety Scale. *Psychological Assessment* 5: 487-492, 1993.
- <sup>1</sup> CUMMINGS JL The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive Assesment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 1994; 44: 2308-14.
- <sup>1</sup> VILALTA J. Neuropsychiatric Inventory. Propiedades psicométricas de su adaptación al español. *Neurol*, 1999; 29(1): 15-9.
- <sup>1</sup> American Psychiatric Association. Handbook of psychiatric measures. Washington DC, 2000.
- <sup>1</sup> ROBINSON G. R. Pathological Laughig and Crying Following Stroke:Validation of a Measurement Scale and a Double-Blind Treatment Study.
- <sup>1</sup> STARKSTEIN S-. *J. Neurol, Neurosurg Psych* 59(1) 55-60, jul. 1995
- <sup>1</sup> FEINSTEIN A. The prevalence and neurobehavioural correlates of pathological laughter and crying in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 54, 1116-21.
- <sup>1</sup> Kiernan RJ Cognitive Status testing: present status and future directions. *Neurology an Psychiatry: a Meeting of Minds* (248-2659, j Mueller, C. Jingling L. Signs, editors, 1989, 5. Charger Basal.
- <sup>1</sup> Swamm LH Van Dyke C, Kiernana RJ, Merrin E, Mueller J: The neurobehavioural Cognitive Status Examination: comparison with CCSE and MMSE in a neurosurgical population *Annals of Internal Medicine* 107: 486-491, 1987
- <sup>1</sup> Louge PE, Tupler LA, D'Amico C, et al: The Neurobehavioural Cognitive Status Examination: psychometric proeperties in use with psychiatric inpatients. *J Clin Psychol* 49:80-89, 1993
- <sup>1</sup> Marcotte TD., van Gorp W, Hinkin CH, er al. Concurrent Validity of Neurobehavioural Cognitive Status Exam Subtests. *J Clin Exp Neuropsycholog* 19 : 386-395,1997
- <sup>1</sup> Mitrushina M. Avara J, Blumenfeld A: Aspects of validity and reliability of the Neurobehaviorual Cognitive Status Examination (NCSE) in assessment of psychiatric patients. *J Psychiatr Res* 28:85-95,1994
- <sup>1</sup> HartK. López E, Mitrushina M. Palmer-Hallman L (1997) Validez y datos normativos de la prueba cognistat- versión español. Cartelera: V congreso de Neuropsicología , Sociedad latinoamericana de Neuropsicología en Guadalajara jalisco, México
- <sup>1</sup> Andrewes, DG., Kaye A., Aitken S., Parr Ch., Bates L., Murphy M. The ESDQ: A new method of assessing emotional and social dysfunction in patients following brain surgery. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2003 25(2) 173-189.
- <sup>1</sup> Cella D, Dineen K, Arnason B, Redei A, Webster KA, Karabatsos G, Change C, Lloyd S, Mo F, Stewart J, Stesoski D. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology* 1996;47:129-39.
- <sup>1</sup> Rivera-Navarro J, Benito-Leon J, Morales-Gonzalez JM, Hacia la busqueda de dimensiones mas especificas en la medición de la calidad de vida en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2001; 32(8): 705-713.
- <sup>1</sup> Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)* 1983; 33: 1444-1452.
- <sup>1</sup> González O, Sotelo J, Is The Frequency of MS Increasing? *J of neurol, Neurosurg, Psychiatry* 1995

- <sup>1</sup> Corona T, Rodríguez JL, otero E, Stoop L. Multiple Sclerosis in Mexico. Epidemiology and clinical funding at the national Institute of Neurology and neurosurgery. (México) *Neurología*, 1996 ; 11:170-3
- <sup>1</sup> MindenSL , Schiffer RB, (1990) Affective disorders in múltiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Archives of Neurology* , 47 98-104.
- <sup>1</sup> Joffe RT, Lippert, GP, Gray TA, Sawa G horvath S. (1987) Mood disorder and multiple sclerosis *Archives of Neurology*, 44 376-8
- <sup>1</sup> Feinstein A, Feinstein KJ, Gray T, O'Connor P (1997) The prevalence and neurobehavioural correlates of pathological laughter and crying in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 54, , 116-21
- <sup>1</sup> Cardoso E, Fukuda T, Pereira J, Seixas J, Miranda R, Rodrigues B, Saback T, Andrade R, Cardoso G, Martinez R, Avena J, Melo A. Clinical and epidemiological profile of multiple sclerosis in a refernce center in the State of Bahia, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64 (3B): 727-30.
- <sup>1</sup> Galeazzi G.M., Ferrari S, Giaroli G, Mackinnon A, Merelli e, motti L, Rigatelli M. Psychiatric disorders and depression in multiple sclerosis outpatients: impact of disability and interferon beta therapy.
- <sup>1</sup> Lobentanz I.S., Asenbaum, S., Vass K, Sautr C., Lpsch G., Kolleger H., Kristoferish W., Zeitlhofer J. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality.
- <sup>1</sup> Carone DA, Benedict RH, Munschauer FE 3rd, Fishman I, Weinstock-Guttman B. Interpreting patient/informant discrepancies of reported cognitive symptoms in MS. *J Int Neuropsychol Soc.* 2005 11(5): 574-83
- <sup>1</sup> Fishman I, Bendict RH, Bakshi R, Priore R, Weinstock-Guttman B. Construct validity and frequency of euphoria sclerotica in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience* 2004; 16(3) 350-6.
- <sup>1</sup> Diaz- Olavarrieta C, Cummings JL, Velásquez, J, Garcia de la Cadena C. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1999; 11 (1): 51-7.
- <sup>1</sup> Feinstein A, Feinstein K, Gray T, O'Connor P. Prevalence and neurobehavioral correlates of pathological laughter and crying in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997 54(9):1116-21
- <sup>1</sup> Smith RA, Berg JE, Pope LE, Callahan JD, Wynn D, Thisted RA. Validation of the CNS emotional lability scale for pseudobulbar affect (pathological laughing and crying) in multiple sclerosis patients.
- <sup>1</sup> Tsivgoulis G, Triantafyllou N, Papageorgiou C, Evangelopoulos ME, Kararizou E, Sfagos C, Vassilopoulos D. Associations of the Expanded Disability Status Scale with anxiety and depresión in multiple sclerosis outpatients. *Acta Neurol Scand*, 2007 jan 115(1) 67-72
- <sup>1</sup> Sanfilipo M, Benedict R, Weinstock-Guttman B, Bakshi R, Gray and white matter brain atropsy and neuropsychological impairment in multiple scleros