

Características del estado cognitivo de pacientes con esclerosis múltiple remitente – recurrente durante el brote en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas 2014 – 2016.

Osorio-Marcatinco, Víctor; Castro-Suarez, Sheila; Meza-Vega, María

Características del estado cognitivo de pacientes con esclerosis múltiple remitente – recurrente durante el brote en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas 2014 – 2016.

Revista de Neuro-Psiquiatría, vol. 81, núm. 2, 2018

Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372058069013>

DOI: <https://doi.org/10.20453/rnp.v81i2.3331>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional.

Características del estado cognitivo de pacientes con esclerosis múltiple remitente – recurrente durante el brote en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas 2014 – 2016.

Cognitive characteristics of patients with relapsing – remitting multiple sclerosis during relapse attended in National Institute of Neurological Sciences 2014 – 2016

Victor Osorio-Marcatinco
Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente., Perú

DOI: <https://doi.org/10.20453/rnp.v81i2.3331>
Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372058069013>

Sheila Castro-Suarez
Centro de Investigación Básica en Demencias y
Enfermedades Desmielinizantes del Sistema Nervioso
Central, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Perú
Instituto Peruano de Neurociencias., Perú

María Meza-Vega
Centro de Investigación Básica en Demencias y
Enfermedades Desmielinizantes del Sistema Nervioso
Central, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas., Perú
Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor
de San Marcos, Perú

Recepción: 30 Diciembre 2017
Aprobación: 27 Mayo 2018

RESUMEN:

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central. Puede manifestarse con una amplia variedad de síntomas. El compromiso cognitivo tiene una prevalencia de 45% aproximadamente durante la enfermedad. **Objetivos:** Determinar las características clínicas del estado cognitivo durante el brote en pacientes hospitalizados con EM remitente - recurrente. **Material y Métodos:** Se realizó una descripción transversal de 13 pacientes con diagnóstico de EM entre enero 2014 a diciembre 2016 del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Se aplicó la prueba Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) versión peruana para la exploración cognitiva durante la hospitalización. La escala de discapacidad ampliada de Kurtzke fue usada en la evaluación clínica. En la determinación de comorbilidades psiquiátricas se empleó la escala de depresión y ansiedad de Hamilton. **Resultados:** La puntuación media de la prueba ACE fue 89,62 puntos. El rendimiento en cada dominio cognitivo mostró una tendencia de puntuaciones altas. El 38,46% tuvo algún grado de depresión o ansiedad. El deterioro cognitivo estuvo presente en un 15,38%. **Conclusiones:** Se encontró compromiso cognitivo en el brote clínico de los pacientes hospitalizados con EM-RR. Se sugiere realizar estudios con mayores muestras, y posteriores a brotes clínicos y uso de corticoides.

PALABRAS CLAVE: cognición, esclerosis múltiple, recurrencia.

ABSTRACT:

Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease of the central nervous system. It can manifest with a wide variety of symptoms. Cognitive involvement has a prevalence of approximately 45% during the disease. **Objectives:** To determine clinical characteristics of cognitive during relapse in hospitalized patients with relapsing – remitting MS. **Methods:** A cross-sectional description was made that included 13 patients diagnosed with MS, between January 2014 and December 2016 of National Institute of Neurological Sciences. The Peruvian version of Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) was applied to the Peruvian version for cognitive exploration during hospitalization. The Kurtzke extended disability scale was used in the clinical evaluation. In the determination of psychiatric comorbidities, Hamilton's depression and anxiety scale were used. **Results:** The average score of the ACE test was 89.62 points. The performance in each cognitive domain showed a trend of high scores. 38.46% had some degree of depression or anxiety. Cognitive impairment was present in 15.38%. **Conclusions:** Cognitive impairment was found in hospitalized patients with RR - MS. It is suggested to perform studies with larger samples, and after clinical relapses and steroid use.

KEYWORDS: cognition, multiple sclerosis, recurrence.

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso caracterizada por inflamación crónica, desmielinización, gliosis y pérdida neuronal (1). La forma clínica más frecuente es la Remitente Recurrente (EMRR), caracterizada por presencia de brotes o recaídas cuyas manifestaciones clínicas son diversas, desde una neuritis óptica hasta disturbios sensitivo-motores, síntomas psiquiátricos y compromiso cognitivo; los cuales generan discapacidad en adultos jóvenes (2).

No existe un patrón típico del compromiso cognitivo, pero se sabe que las funciones frecuentemente afectadas son las funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento de la información, la atención, la memoria, habilidades visuoespaciales y visuo-constructivas (3). La prevalencia mundial de la afectación cognitiva durante el curso clínico de la EM se calcula entre un 45-65% aproximadamente, sin embargo es escasa la información en Latinoamérica encontrándose sólo un estudio en población Argentina que reporta una prevalencia de 43,2% (3,4). En el brote clínico el rendimiento cognitivo puede disminuir transitoriamente en relación con su estado basal; sin embargo, son muy pocos los estudios que evalúan este compromiso en esta etapa, identificándose principalmente alteraciones en la atención y memoria con test cognitivos como el de símbolos y dígitos y el cuestionario de screening neuropsicológico de la EM que han mostrado mejor sensibilidad que la comúnmente usada Escala del Estado de Discapacidad Ampliada de Kurtzke (de sus siglas en inglés EDSS) (5,6,7,8).

La discapacidad en la EM se presenta como un síntoma residual de una recaída o como progresión independiente de la enfermedad. La discapacidad puede relacionarse a síntomas fácilmente medibles como por ejemplo el compromiso motor o a síntomas de difícil cuantificación como las alteraciones sensitivas, la fatiga, el dolor, los síntomas psiquiátricos y el compromiso cognitivo que además provoca un impacto sustancial en la vida de las personas que la padecen (2). Para evaluar la discapacidad de los pacientes con EM se utiliza extensamente el EDSS; sin embargo, tiene sus limitaciones debido a que las funciones cognitivas son evaluadas de forma superficial e insuficiente por ello, lo que en las últimas décadas existe un interés más centrado en el estudio del estado cognitivo (9).

Pese a la importancia del reconocimiento del compromiso cognitivo en la EM, su medición objetiva es una labor difícil de identificar; debido a que la evaluación neuropsicológica completa que es el gold estándar para su identificación es difícil de realizar en una evaluación de rutina, además la falta de uniformización de baterías cognitivas complica aún más su identificación (10,11). Por todo ello, la elección de un test cognitivo es un tema de controversia y es imprescindible buscar pruebas que valoren con exactitud las alteraciones cognitivas específicas de la EM (12). Como parte de esta búsqueda empleamos el Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE), una herramienta de valoración cognitiva diseñada para la detección temprana y diferenciación de subtipos de demencia como la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal; pero, que evalúa dentro de sus dominios cognitivos la atención, memoria, fluencia verbal (función ejecutiva) y habilidades visuoespaciales que se comprometen en pacientes con EM; y es una de las pruebas validadas en nuestra población (3,13,14). Todo ello nos llevó a utilizar este test como herramienta de gran potencial en la evaluación los pacientes con EM.

En el presente estudio buscamos tener una primera aproximación del compromiso cognitivo en EM trazándonos el objetivo de determinar las características del estado cognitivo durante el brote en pacientes con EMRR atendidos en el INCN durante el 2014-2016, esto nos permitirá tener una visión del rendimiento de esta prueba en la valoración cognitiva de los pacientes con EM y servirá como punto de partida de futuras investigaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal de todos los casos diagnosticados de EM- RR según los criterios diagnósticos de McDonald 2010 identificados entre enero del 2014 a diciembre del 2016. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con EM - RR con edades mayores o iguales a 18 años, atendidos en el servicio de hospitalización del Departamento de Neurología de la Conducta y Enfermedades Inmunológicas del INCN y tener al menos 7 años de educación. Los pacientes estuvieron hospitalizados por un brote.

Se excluyeron los casos que presentaron otras entidades neurológicas como enfermedades cerebrovasculares, infecciosas y tumorales, antecedente de adicción o abuso de sustancias (alcohol, tabaco) de acuerdo a los criterios diagnóstico del DSM-IV-TR, presencia de cuadro de depresión y/o ansiedad mayor clínicamente significativo y cursar con cuadro de déficit visual, auditivo y/o motor lo suficientemente capaz de afectar la realización de la prueba cognitiva.

La identificación de los casos y la definición del tipo clínico de EM fueron realizadas por los neurólogos del Departamento al ingreso de la hospitalización. Todos los casos recibieron tratamiento mediante pulsos de metilprednisolona endovenosa durante el brote.

La recolección de los datos se realizó dentro de los 10 días de su hospitalización. Mediante entrevista directa y revisión de la historia clínica se buscó información de las características demográficas y clínicas. La ficha de recolección de datos incluyó las siguientes variables: sexo, edad, raza, años y nivel de instrucción, tiempo de la enfermedad, número de brotes, nivel de discapacidad, ansiedad y depresión.

La búsqueda de síntomas de depresión fue realizada mediante la Escala de Depresión de Hamilton (HDRS); y los de ansiedad, a través de la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAS). El nivel de discapacidad fue determinado con el uso de la EDSS.

La evaluación del estado cognitivo se realizó a través de la prueba del ACE versión peruana que duró de 15 a 20 minutos en su aplicación. Fue aplicada por los investigadores en un ambiente tranquilo colindante a la sala de hospitalización, a donde se le invitó al paciente para que pueda ser evaluado. Esta escala fue desarrollada inicialmente en población inglesa por Mathuranath. En el Perú, Custodio y col. lo validaron en la detección de la demencia tipo Alzheimer y frontotemporal (13), y en la discriminación de deterioro cognitivo asociado a depresión y demencia incipiente (14). Evalúa seis dominios cognitivos: orientación (10 puntos), atención (8 puntos), memoria (35 puntos), fluencia verbal (14 puntos), lenguaje (28 puntos) y habilidades visuoespaciales (5 puntos). El punto de corte en la identificación de demencia es una puntuación total menor o igual a 86.

Las fichas de registro de datos fueron codificadas con lo que se garantizó el anonimato de la información. Posteriormente, se generó una matriz de datos en Microsoft Excel 2010. El análisis estadístico descriptivo de las variables demográficas, clínicas y cognitivas se realizó utilizando el sistema SPSS v.23. De acuerdo a la naturaleza de la variable se determinó las frecuencias, porcentajes, medias y desviaciones estándar.

Debido al tamaño muestral se empleó pruebas no paramétricas en el análisis. Para determinar diferencias significativas de las puntuaciones totales de la prueba cognitiva en relación a las variables demográficas – clínicas (nivel de instrucción, presencia de primer brote, nivel de discapacidad, ansiedad y depresión) se usaron la prueba U de Mann – Whitney para grupos independientes. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del INCN. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los casos participantes previo a la evaluación.

RESULTADOS

De un total de 20 pacientes evaluados con diagnóstico de EM se excluyeron 7. Se evaluaron 8 mujeres (61,5%) y 5 varones (tabla 1). El promedio de edad fue 25,9 años (rangos de 17 y 51 años). Todos fueron

de raza mestiza, ninguno presentó ascendencia extranjera. En el nivel de instrucción, 12 pacientes tuvieron instrucción superior y 1 educación secundaria. La media de años de instrucción fue 14,54. La distribución geográfica de procedencia fue: 61,5% de la zona norte y 38,5% de la zona centro del Perú, siendo Lima y Piura, las regiones con mayor cantidad de casos.

Tabla 1. Características Demográficas – Clínicas de los pacientes con EM

Características Demográficas – Clínicas	
Sexo (Mujer/Varón)	8/5
Edad (media)	25,92 años
Años de Instrucción (media)	14,54 años
Nivel de Instrucción	
- Secundaria	12 casos
- Superior	1 caso
Tiempo de Enfermedad (media)	12,26 meses
Número de brotes (media)	1,31 brotes
Presencia de primer brote	9 casos
Nivel de Discapacidad (EDSS):	
- Leve: <3,5	92,3%
- Moderada: 3-5 – 6,5	7,7%
Comorbilidades Psiquiátricas:	
- Ansiedad	5 casos
- Depresión	2 casos
Deterioro Cognitivo:	
- Ausente	11
- Presente	2
Lugar de Procedencia:	
Zona Norte (Latitud 5° - 10°)	
- Ancash	2
- Cajamarca	1
- Piura	5
Zona Centro (Latitud 10° - 15°)	
- Lima	5

Tabla 1.

La media del tiempo de enfermedad fue de 12,26 meses. La media de brotes fue 1.31. La mayoría de casos presentaron el primer brote de EM al momento en la evaluación (9 casos). En el nivel discapacidad, el rango de EDSS leve (2,0 – 3,5) fue el más frecuente (92,3%).

En el estado cognitivo, la media de la puntuación de la prueba ACE versión peruana fue de 89,62 puntos (tabla 2). Las puntuaciones en cada dominio cognitivo de la prueba mostraron una tendencia de rendimiento alto. El 15,4% de los casos presentó deterioro cognitivo según al punto de cohorte de la prueba.

Tabla 2. Características Cognitivas de los pacientes con EM

	Media	Mínimo	Máximo	Desviación estándar
Puntuación total (100 puntos)	89,62	77	96	5,65
Orientación (10 puntos)	9,92	9	10	0,27
Atención y concentración (8 puntos)	7,54	5	8	0,96
Memoria (35 puntos)	29,92	23	34	3,45
Fluencia verbal (14 puntos)	10,92	6	14	2,13
Lenguaje (28 puntos)	27,15	25	28	0,80
Habilidades Visuoespaciales (5 puntos)	4,15	2	5	0,89

Tabla 2.

De acuerdo a la puntuación total del test cognitivo (tabla 3), la media de los casos con deterioro cognitivo fue 78,5 y los que no presentaron deterioro de 91,64. Se encontró una diferencia significativa de las puntuaciones de ambos grupos ($p=0,029$). Los que presentaron el primer brote y más de un brote tuvieron una media de 91,67 y 85 puntos respectivamente. No obstante, no se evidenció diferencia significativa en relación a esta variable. Tampoco existió una relación con la presencia de ansiedad o depresión.

Tabla 3. Puntuación Global de ACE versión peruana en relación a las Características Clínicas – Demográficas de los pacientes con EM.

	Media	Desviación estándar	p
Deterioro Cognitivo			
Ausente	91,64	2,9	0,029
Presente	78,50	2,1	
Número de Brote			
1 brote	91,67	3,0	0,139
Más 1 brote	85,00	7,8	
Nivel de Discapacidad			
Leve: < 3,5	89,25	5,7	0,346
Moderado: 3,5 – 6,5	94,00		
Ansiedad			
Leve	87,80	6,4	0,268
Ausente	90,75	5,2	
Depresión			
Leve	92,50	2,1	0,370
Ausente	89,09	5,9	
Nivel Instrucción			
Secundaria	86,50	5,8	0,281
Superior	89,75		

Tabla 3.

DISCUSIÓN

El compromiso del estado cognitivo en la EM es un fenómeno frecuente e importante ya que constituye un predictor de baja calidad de vida y rendimiento laboral (10). Su reconocimiento fue históricamente infraestimado, en parte a la creencia errónea de estar presente sólo en las etapas tardías (3). Desafortunadamente al momento es aún difícil explorar a profundidad las características del compromiso cognitivo real debido a múltiples factores que influyen en su valoración, pocos estudios evalúan el impacto cognitivo durante las recaídas, siendo lo ideal un estudio de seguimiento longitudinal.

Nuestros resultados muestran que los pacientes evaluados son en su mayoría mujeres, con edad media de 26 años, con un tiempo de enfermedad de 1 año en su primer brote y con nivel de discapacidad leve. Dentro de las características clínico – demográficas, es llamativo que la mayor procedencia de los casos fueran de la zona norte del país (latitud: 5°S – 10°S). Siendo una distribución geográfica peculiar en relación a la gradiente de latitud (15). Vizcarra y col. (16) también reportó una mayor procedencia de la región Piura en su casuística, planteando el factor ambiental como explicación razonable. No hubo casos de la zona sur (latitud: 15°S – 20°S) con la que se pueda comparar. Debido en parte al difícil acceso y/o problemas en el sistema de referencia de los sistemas de salud público principalmente de las regiones pobres del país.

En relación a los trastornos psiquiátricos. La ansiedad fue la forma más común en los pacientes con EM. No se encontró una asociación significativa con la puntuación total de la prueba, ni a la presencia de deterioro cognitivo. No obstante, es necesario tener en cuenta durante la evaluación por su influencia en el rendimiento cognitivo demostrado por otros investigadores (3).

Se identificó una frecuencia de compromiso cognitivo de 15,4% que es inferior a lo reportado en otros países de la región como Argentina (estudios realizados en pacientes durante la fase de remisión) (17), esto quizá se deba a que el test utilizado, a pesar de estar validado en nuestro país, no es una de prueba diseñada para la valoración cognitiva de pacientes con EM.

Se evidenció que el desempeño general en cada dominio cognitivo mostró una inclinación hacia las puntuaciones mayores. Esto podría explicarse por las características peculiares de la muestra y buena reserva cognitiva previa (alto nivel de instrucción, bajo nivel de discapacidad y proporción significativa de debut de EM). Características clínicas que difieren a los publicados en otros países de Latinoamérica (15,18). Sin embargo, llama la atención la presencia de valores extremos inferiores en algunos dominios cognitivos como la fluencia verbal y las habilidades visuoespaciales (tabla 2).

En la revisión bibliográfica realizada se identificó 5 estudios de similares características. Patzold (8) y Ozakbas (19) demostraron discretas puntuaciones en el Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) durante los brotes con una mejoría en las obtenidas a los 30 días. Así también, Morrow (7) evidenció la reducción de los resultados del Symbol Digit Modalities Test (SDMT) en relación a controles previos. Las pruebas PASAT y SDMT evalúan la atención, inhibición de la respuesta y velocidad de procesamiento de la información.

En forma más detallada, Fong (5) y Benedict (6) aplicaron una batería de pruebas cognitivas mostrando resultados similares: afectación de la atención, velocidad de procesamiento de la información y memoria durante el brote, con una resolución en las semanas posteriores.

Debido a las características del presente estudio y de la prueba cognitiva empleada no se puede precisar los dominios cognitivos afectados durante la hospitalización (mediciones previas o posteriores). Sin embargo, existe una tendencia significativa en el análisis inferencial que sugiere que los dominios cognitivos de atención y concentración, y memoria influyen en el resultado global del estado cognitivo de los casos. Guardando relación con el patrón de afectación cognitiva tipo subcortical evidenciado en los estudios previos (6 – 8).

La presencia de síntomas cognitivos o conductuales como manifestación inaugural y/o predominante durante el brote no es muy común (20). Sin embargo, estos hallazgos refuerzan la necesidad del reconocimiento temprano, fundamental para el inicio del tratamiento correcto y la recuperación pronta.

El sustrato anatomopatológico del compromiso cognitivo está en relación con la presencia de una carga lesional desmielinizante subcortical (afectación del tracto de las fibras comisurales), así como afectación de la sustancia gris (atrofia cortical) (1).

Existen algunas limitaciones en el estudio. Las propiedades singulares de la muestra, la evaluación de la cognición durante el brote clínico así como su tamaño reducido pudiera afectar la representatividad de los pacientes con EM. Así también, se desconoce el perfil cognitivo de los casos previo a la evaluación y posterior al brote. En los instrumentos de medición, la prueba ACE versión peruana no cuenta con puntos de referencia en cada dominio cognitivo lo que dificulta la evaluación objetiva de su afectación. Tampoco se contó una

medición de la fatiga. Siendo un síntoma frecuente en la EM y que se relaciona con la lentificación en los tiempos de reacción a las tareas señaladas. El empleo de los corticoides pudiera afectar el rendimiento de las pruebas cognitivas. Estudios previos mostraron resultados variados en el compromiso de las áreas cognitivas, siendo la afectación de la memoria la más reportada (21,22). Es conocida también su asociación con los cambios del estado anímico. Aspectos a valorar puesto que todos los casos se examinaron bajos los efectos de dicha medicación. Otra limitación de nuestro estudio es que no valora las imágenes de resonancia magnética cerebral para ver el grado de atrofia o número de lesiones.

A pesar de estas limitaciones, el estudio mostró que las funciones cognitivas pueden estar afectadas desde y durante el primer brote, en estadios iniciales y con EDSS leve reforzando la necesidad de su identificación temprana y tratamiento oportuno. Sin embargo, es necesario realizar el seguimiento, ampliación de evaluaciones de estos casos en futuros estudios para determinar su estado cognitivo luego de los brotes. Además se deben realizar estudios con muestras de mayor número de participantes que incluyan también formas clínicas progresivas de EM.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ehsan M, Xixis KL. Sclerosis Multiple. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
2. Jones DE. Early Relapsing Multiple Sclerosis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2016;22(3):744.
3. Gil MJ, Cerezo M, Marasescu R, Pinel A, López L, Aladro Y. Neuropsychological syndromes in multiple sclerosis. *Psicothema*. 2013;25(4):452-60.
4. Cáceres F, Vanotti S, Rao S, RECONEM Workgroup. Epidemiological characteristics of cognitive impairment of multiple sclerosis patients in a Latin American country. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011;33(10):1094-8.
5. Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(4):529-32.
6. Benedict RH, Morrow S, Rodgers J, Hojnacki D, Bucello MA, Zivadinov R, et al. Characterizing cognitive function during relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2014;20(13):1745-52.
7. Morrow SA, Jurgensen S, Forrestal F, Munchauer FE, Benedict RHB. Effects of acute relapses on neuropsychological status in multiple sclerosis patients. *J Neurol*. 2011;258(9):1603-8.
8. Patzold T, Schwengelbeck M, Ossege L-M, Malin J-P, Sindern E. Changes of the MS functional composite and EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2002; 105(3):164-8.
9. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33(11):1444-52.
10. Ferreira MLB. Cognitive deficits in multiple sclerosis: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(4):632-41.
11. Oreja-Guevara C, Lubrini G. Deterioro cognitivo en esclerosis múltiple. *Revista Española de Esclerosis Múltiple*. 2009;12: 9-16.
12. Becker H, Stuifbergen A. Promising new approaches to assess cognitive functioning in people with multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2012;14(2):71-6.
13. Custodio N, Lira D, Montesinos R, Gleichgerrcht E, Manes F. Usefulness of the Addenbrooke's Cognitive Examination (Spanish version) in Peruvian patients with Alzheimer's disease and Frontotemporal Dementia. *Vertex B Aires Argent*. 2012;23(103):165-72.
14. Herrera-Pérez E, Custodio N, Lira D, Montesinos R, Bendezu L. Validity of Addenbrooke's cognitive examination to discriminate between incipient dementia and depression in elderly patients of a private clinic in Lima, Peru. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2013;3(1):333-41.
15. Ojeda E, Díaz-Cortés D, Rosales D, Duarte-Rey C, Anaya J-M, Rojas-Villarraga A. Prevalence and clinical features of multiple sclerosis in Latin America. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(4):381-7.

16. Vizcarra-Escobar D, Cava-Prado L, Tipismana- Barbarán M. Multiple sclerosis in Peru. A clinical- epidemiological description of a series of patients. *Rev Neurol*. 2005; 41(10):591-5.
17. Caceres F, Vanotti S, Benedict RHB, RELACCEM Work Group. Cognitive and neuropsychiatric disorders among multiple sclerosis patients from Latin America: Results of the RELACCEM study. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(3):335-40.
18. Velázquez-Quintana M, Macías-Islas MA, Rivera- Olmos V, Lozano-Zárate J. Multiple sclerosis in Mexico: a multicentre study. *Rev Neurol*. 2003;36(11):1019-22.
19. Ozakbas S, Cagiran I, Ormeci B, Idiman E. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2004; 218(1-2):3-7.
20. Zambon AA, Cecchetti G, Caso F, Santangelo R, Baldoli C, Natali Sora MG, et al. Primary progressive multiple sclerosis presenting with severe predominant cognitive impairment and psychiatric symptoms: A challenging case. *Mult Scler*. 2017; 23(11):1558-1561.
21. Brunner R, Schaefer D, Hess K, Parzer P, Resch F, Schwab S. Effect of corticosteroids on short-term and long-term memory. *Neurology*. 25 2005;64(2):335-7.
22. Uttner I, Müller S, Zinser C, Maier M, Süßmuth S, Claus A, et al. Reversible impaired memory induced by pulsed methylprednisolone in patients with MS. *Neurology*. 2005; 64(11):1971-3.