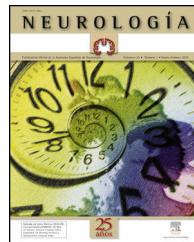




ELSEVIER
DOYMA

NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Correlación entre las lesiones desmielinizantes y el deterioro de las funciones ejecutivas en una muestra de pacientes mexicanos con esclerosis múltiple

V.R. Aldrete Cortez^{a,*}, E. Duriez-Sotelo^b, P. Carrillo-Mora^c y J.A. Pérez-Zuno^b

^a Departamento de Neurología del desarrollo, Instituto Nacional de Perinatología Montes Urales 800, Col Virreyes, Delegación Miguel Hidalgo, México, DF, México

^b Departamento de Neurología, Hospital CIMA, San Pedro Garza García, Nuevo León, México, México

^c Servicio de Rehabilitación Neurológica, Instituto Nacional de Rehabilitación, Calz. México-Xochimilco, México, DF, México

Recibido el 27 de mayo de 2012; aceptado el 4 de octubre de 2012

Accesible en línea el 20 de diciembre de 2012

PALABRAS CLAVE
Esclerosis múltiple;
Deterioro cognitivo;
Funciones ejecutivas;
Lesiones
desmielinizantes;
Neuropsicología;
México

Resumen

Antecedentes: La esclerosis múltiple (EM) se caracteriza por una gran diversidad de síntomas neurológicos de entre los cuales el deterioro cognitivo recientemente ha cobrado una especial relevancia. Hasta el momento la evidencia acerca de una correlación entre las características de las lesiones y el deterioro cognitivo específico aún no es concluyente.

Objetivo: Analizar si existe una correlación entre las características de las lesiones desmielinizantes y el desempeño de las funciones ejecutivas básicas en estos pacientes.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 21 pacientes adultos con puntaje de 0-5 en la escala de Kurtzke, sin exacerbaciones de la enfermedad en los 3 meses previos a la evaluación. Se les aplicaron las pruebas de Stroop y el Wisconsin Card Sorting Test (WCST). La localización de las lesiones fue determinada por resonancia magnética a través de un observador experto y cegado.

Resultados: Las lesiones desmielinizantes se distribuyeron con mayor frecuencia en los lóbulos occipitales y frontales. En el Stroop se observó que a medida que se incrementa la demanda cognitiva en cada sección de la prueba, aumentan el tiempo de reacción y el número de errores. En el WCST, un 33,33% presentó un deterioro medio a moderado. No se encontró una relación entre la lesiones desmielinizantes –localización, tamaño y suma total– y los puntajes de las pruebas aplicadas.

Conclusión: En la explicación del deterioro cognitivo en la EM se deben considerar no solo las lesiones desmielinizantes, sino también otros factores biológicos, psicológicos y sociales.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: valdrete@gmail.com (V.R. Aldrete Cortez).

KEYWORDS

Multiple sclerosis;
Cognitive impairment;
Executive functions;
Demyelinating lesions;
Neuropsychology;
Mexico

Correlation between demyelinating lesions and executive function decline in a sample of Mexican patients with multiple sclerosis**Abstract**

Background: Multiple Sclerosis (MS) is characterised by several neurological symptoms including cognitive impairment, which has recently been the subject of considerable study. At present, evidence pointing to a correlation between lesion characteristics and specific cognitive impairment is not conclusive.

Objective: To investigate the presence of a correlation between the characteristics of demyelinating lesions and performance of basic executive functions in a sample of MS patients.

Patients and methods: We included 21 adult patients with scores of 0 to 5 on the Kurtzke scale and no exacerbations of the disease in at least 3 months prior to the evaluation date. They completed the Stroop test and the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). The location of the lesions was determined using magnetic resonance imaging (MRI) performed by a blinded expert in neuroimaging.

Results: Demyelinating lesions were more frequently located in the frontal and occipital lobes. The Stroop test showed that as cognitive demand increased on each of the sections in the test, reaction time and number of errors increased. On the WCST, 33.33% of patients registered as having moderate cognitive impairment. No correlation could be found between demyelinating lesion characteristics (location, size, and number) and patients' scores on the tests.

Conclusion: Explanations of the causes of cognitive impairment in MS should examine a variety of biological, psychological, and social factors instead of focusing solely on demyelinating lesions.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante crónica del sistema nervioso central (SNC), con base inmunológica, que se caracteriza por la aparición recidivante de múltiples lesiones desmielinizantes en la sustancia blanca que muestran daño axonal leve al inicio, pero severo en las etapas avanzadas de la enfermedad^{1,2}. La EM clínicamente se caracteriza por episodios de disfunción neurológica de sintomatología muy diversa: motora, sensitiva, visual, cerebelosa, etc.². Entre estas diversas manifestaciones clínicas, recientemente los síntomas cognitivos y psiquiátricos han ganado especial atención debido a la participación que dichos déficits pueden tener sobre la discapacidad asociada con la enfermedad^{3,4}.

En los pacientes con EM se ha descrito que las alteraciones neuropsicológicas se presentan entre un 40 a un 65% de los casos⁵, y se estima que entre un 6 y un 10% de dichas alteraciones pueden considerarse como graves, contribuyendo de manera importante en la discapacidad que sufren los pacientes⁶. Aunque las alteraciones neuropsicológicas son más frecuentes en las etapas tardías de la EM de tipo secundaria progresiva, se han reportado alteraciones cognitivas incluso en estadios tempranos de la enfermedad de tipo recidivante^{4,7}. Las funciones cognitivas que se ven afectadas con más frecuencia en la EM son: atención, memoria a largo plazo, velocidad del procesamiento de información verbal y funciones ejecutivas (FE)^{1,5}.

Resulta de particular interés la exploración del desempeño de las FE, ya que se trata de un proceso cognitivo terciario que regula procesos cognitivos más básicos con implicaciones en la vida cotidiana del paciente, además de que se ha reportado su alteración frecuente los pacientes con EM^{8,9}. Incluso, algunos autores mencionan

que las alteraciones en la inhibición es quizás alguno de los aspectos que se presentan alterados con mayor frecuencia en estos pacientes¹⁰. La definición de los procesos cognitivos que componen a las FE ha sido un problema teórico, ya que frecuentemente se conceptualiza como un paraguas conceptual en donde es posible ubicar a todos los procesos de alto orden. En contraste, otros autores como Miyake et al., proponen un modelo de 3 componentes principales de las FE: inhibición, flexibilidad y memoria de trabajo¹¹. La inhibición de respuestas preponderantes o de estímulos irrelevantes ha sido amplia y eficazmente explorada a través del efecto Stroop¹². Por otro lado, se considera que el test de clasificación de tarjetas *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) es un buen instrumento para evaluar la flexibilidad cognitiva^{8,11}. Así mismo, la memoria de trabajo es posible evaluarla en versiones modificadas del test de palabras y colores del Stroop, que requieren del mantenimiento temporal de información. Por lo tanto, se propone esta breve evaluación para valorar el desempeño de las FE básicas.

Previamente se ha intentado correlacionar el deterioro cognitivo en los pacientes con EM con diferentes variables clínicas, como el tiempo de evolución de la enfermedad, el grado de escolaridad alcanzada, la edad, el sexo, la sintomatología depresiva, etc., no obstante, muchos autores no han encontrado una relación significativa^{13–16}. Al mismo tiempo, otros estudios han buscado una relación del deterioro neuropsicológico con diversas características de las lesiones desmielinizantes, como la localización, el tamaño, el número de lesiones, el área total de las lesiones, etc., sin que hasta la fecha se hayan encontrado resultados concluyentes^{17,18}. Conocer si existe correlación entre la localización de las lesiones desmielinizantes y el deterioro neuropsicológico en ámbitos específicos como las FE

básicas, permitiría predecir el comportamiento clínico de los pacientes con EM, y a partir de eso se pueden establecer medidas de rehabilitación cognitiva dirigidas a disminuir la discapacidad generada por esta causa.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se incluyó a 21 pacientes con el diagnóstico definitivo de EM remitente recurrente, según los criterios revisados de McDonald¹⁹, atendidos en el Hospital CIMA de la Ciudad de Monterrey, Nuevo León, México, los cuales fueron reclutados consecutivamente. Los pacientes incluidos contaban con un puntaje de 0 a 5 en el *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), se encontraban clínicamente estables al momento de la evaluación (sin haber presentado exacerbaciones por lo menos 3 meses antes de la fecha del ingreso al estudio), y presentaban lesiones desmielinizantes en la resonancia magnética (RM) cerebral. Dicho estudio de imagen se realizó dentro de los 3 meses previos a la realización del estudio neuropsicológico. Se requirió que todos los pacientes incluidos tuvieran una agudeza visual adecuada (20/20) en por lo menos un ojo y estuvieran tratados con interferón (β -1b) de 12 u 8 millones de unidades por vía subcutánea, 3 veces por semana, al momento de su inclusión. Todos ellos habían sido tratados con interferón desde el diagnóstico de la enfermedad. Se excluyeron del estudio a los pacientes con historia de consumo de alcohol y drogas ilícitas, con enfermedades comitantes como la epilepsia, enfermedades psiquiátricas y otras enfermedades autoinmunes; también, se excluyeron a los pacientes con problemas de comprensión de instrucciones básicas, documentado por los resultados obtenidos en la subprueba del test Barcelona²⁰ y los pacientes que obtuvieron un puntaje mayor de 11 en el inventario de depresión de Beck²¹. El trabajo de investigación y el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética del mismo del Hospital CIMA de Monterrey, NL.

Procedimiento

La presencia de las lesiones fue determinada a través de estudios de RM. Dicho estudio se realizó en todos los casos dentro de los 3 meses previos de la realización del estudio y la interpretación fue realizada por un neurorradiólogo experto cegado. Los estudios se realizaron en un equipo de marca Siemens, con un Magnetom de 1.5 Teslas, empleando cortes axiales, sagitales y coronales, con la técnica *fast spin echo*, en imágenes ponderadas en T1, T2 y FLAIR. La evaluación neuropsicológica se llevó a cabo primero con el test de palabras y colores del Stroop, después el WCST, y finalmente se les solicitó a los pacientes que respondieran al inventario de depresión de Beck.

Instrumentos

Los instrumentos utilizados para la evaluación neuropsicológica fueron la versión modificada del test de colores y palabras de Stroop, y el test de clasificación de las tarjetas de WCST.

Se utilizó la versión del Stroop realizada por Valdez-Ramírez, ya que además de valorar la inhibición como proceso cognitivo que subyace a la ejecución de la prueba, con la instrucción en la tercera y cuarta condición²², se requiere de la participación de la memoria de trabajo, como se señala, de forma similar, en la versión de Flores-Lázaro et al.²³.

La versión de Valdez-Ramírez del test de colores y palabras de Stroop consistió en una lámina tamaño carta con 48 palabras (fuente: Arial; tamaño: 28) que denominan 4 colores (azul, café, rojo y verde), pero cada palabra está escrita con un color diferente al que denomina²². La instrucción consistió en que cada participante debía nombrar en voz alta y lo más rápido posible lo que se le solicita en 4 condiciones: leer las palabras sin importar en qué color están escritas; decir el color en el que está escrita cada palabra; decir la palabra ante los estímulos marcados con un punto a la izquierda de cada palabra y ante la palabra sin marca se debía decir el color con el que está escrita la palabra; finalmente, la condición consistió en invertir el criterio de la condición 3, es decir, nombrar el color de cada palabra marcada con un punto a la izquierda y leer la palabra cuando no estaba el punto. Se utilizaron las variables del tiempo de ejecución y la cantidad de errores de las 4 condiciones.

En el test de WCST^{24,25} se tomaron en cuenta: la puntuación estandarizada de la tabla por edades los errores, las respuestas perseverativas, los errores perseverativos y los errores no perseverativos.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo una correlación de Spearman entre las variables del desempeño cognitivo de la prueba de Stroop y del WCST con la suma total de las lesiones y la localización de las lesiones. Para el análisis de la correlación del tamaño de las lesiones, el WCST y el Stroop se realizó la prueba de Chi-cuadrado. Asimismo, se realizó un análisis de correlación de Spearman entre el tamaño y localización con las variables demográficas recolectadas. Se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$ ²⁶. Para realizar este análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS® versión 19.0.

Resultados

Los datos demográficos de los 21 pacientes que se incluyeron se describen en la [tabla 1](#). Con respecto de las lesiones desmielinizantes la mayoría de los pacientes presentaron 2 lesiones 23%, seguidos en un 14% por los grupos que presentaron 4, 7 y 9 lesiones ([fig. 1](#)). Respecto a la ubicación de las lesiones desmielinizantes, las áreas más afectadas fueron la sustancia blanca subcortical del lóbulo occipital y frontal, así como la región periventricular ([fig. 2](#)). El tamaño de las lesiones se clasificó en lesiones menores y mayores de 2,5 cm, encontrando que el 87% de las lesiones fueron menores a 2,5 cm y solo el 13% de las mismas midieron más de 2,5 cm. Como era de esperarse, la mayoría de las lesiones mayores de 2,5 cm se encontraron en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales siendo muy poco frecuentes en el tallo cerebral.

Tabla 1 Datos demográficos de los 21 pacientes con esclerosis múltiple

Sexo	8 varones 13 mujeres
Edad	33 años 20 a 57
Escolaridad	15,14 ± 3,13 9 a 21 años
Estado civil	Casados: 12 (57%) Solteros: 8 (38%) Divorciados: uno (5%)
Ocupación	Estudiantes: 2 (9,5%) Profesionistas: 11(52,3%) Negocio propio: 3 (14,3%)
Tiempo de evolución	3,9 meses (4 meses a 19 años)

En la prueba del Stroop modificada, la media en el tiempo de la sección de palabra fue de $23,52 \pm 6,72$, en la sección de color fue de $61,57 \pm 18,68$, en la sección de punto palabra fue de $76,76 \pm 22,34$ y el tiempo en la sección de punto color fue de $99,19 \pm 26,30$ (fig. 3). En los errores, la

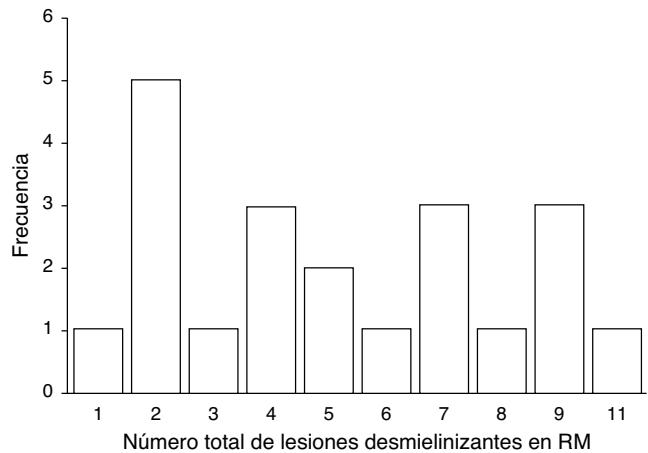


Figura 1 Número total de lesiones desmielinizantes que mostraron los pacientes con EM en la RM. La mayor parte de ellos presentaban solo 2 lesiones en la RM.

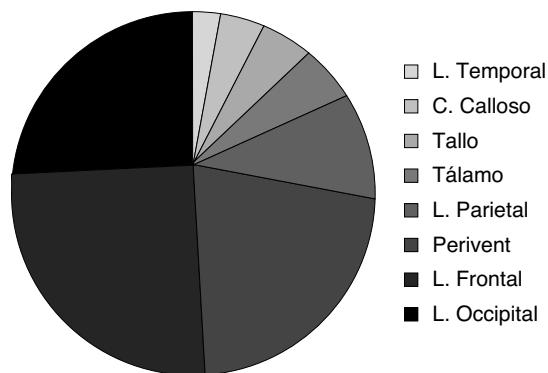


Figura 2 Distribución de la localización anatómica de las lesiones desmielinizantes identificadas por RM. En los pacientes estudiados, la mayor parte de las lesiones desmielinizantes se concentraron en la sustancia blanca subcortical del los lóbulos occipital, frontal, así como en el área periventricular.

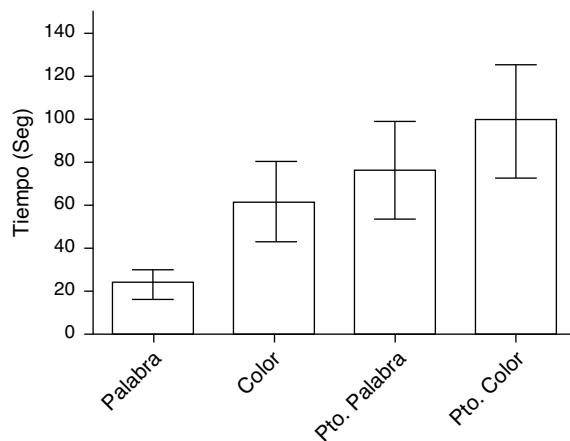


Figura 3 Tiempo de ejecución en cada sección en la prueba del Stroop.

media para la sección de palabras fue 0, para la sección de color fue de $2,43 \pm 3,4$, para la sección de punto palabra fue de $3,48 \pm 3,487$ y para la sección de punto color fue de $8,19 \pm 11,90$ (fig. 4). Se observó que a medida que se incrementa la demanda cognitiva en cada sección de la prueba aumentan tanto el tiempo de reacción como el número de errores.

En el WCST se observó una media en los errores de $85,6 \pm 17,9$; de las respuestas perseverativas $89,4 \pm 18,4$; de los errores perseverativos $86 \pm 17,6$; de los errores no perseverativos $94,1 \pm 20,1$. Según el manual de calificación del WCST, en cada dimensión se pueden subclásificar los sujetos de una muestra clínica en deterioro moderado severo, deterioro moderado, deterioro medio a moderado y deterioro medio. En una muestra normal se puede clasificar en debajo de la media, media y encima de la media. En los parámetros de la calificación del WCST antes mencionados, la mayoría de los pacientes con EM se encontraron en la media o en el deterioro medio en las diferentes dimensiones del WCST. Es decir, según el WCST las FE básicas en la mayoría

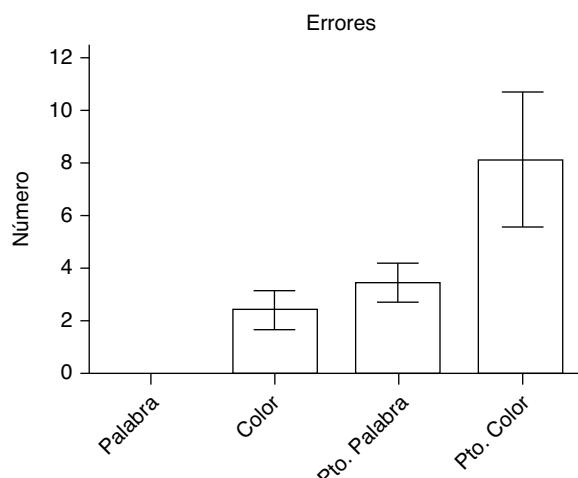


Figura 4 Errores cometidos en cada sección en la prueba del Stroop.

Tabla 2 Número de pacientes clasificados en cada dimensión del WCST según la puntuación típica

Dimensiones WCST	Deterioro moderado severo	Deterioro moderado	Deterioro medio a moderado	Deterioro medio	Debajo de la media	Media	Encima de la media	N.º total
Errores	2	3	0	5	4	4	3	21
Perseveraciones	2	1	1	3	5	6	3	21
Errores perseverativos	3	0	2	6	2	5	3	21
Errores no perseverativos	2	0	1	4	1	7	6	21

Según la puntuación típica. Fuente: Daniels²⁴.

WCST: Wisconsin Card Sorting Test.

de los pacientes se encontraron moderadamente alteradas (**tabla 2**).

En la correlación de Spearman solamente se encontró una correlación entre la carga total de las lesiones y la dimensión 4 del Stroop denominada punto color $r^2 = 0,459$, $p = 0,036$. Con la localización de la lesión se encontró la región frontal y la misma dimensión del Stroop punto color $r^2 = 0,437$, $p = 0,048$ y con la región occipital y la dimensión de punto color del Stroop $r^2 = 0,543$, $p = 0,011$. En relación al tamaño de la lesión fue significativa la prueba de Chi-cuadrado con los errores perseverativos $\chi^2 = 0,221$, $p = 0,045$.

Discusión

La EM es considerada la primera causa de discapacidad en la población adulta joven en los países desarrollados²⁷. En México se estima que hasta en el 60% de los casos de EM se presenta algún tipo de discapacidad²⁸. La localización, el numero y el tamaño de las lesiones desmielinizantes observadas en los pacientes de nuestro estudio, están de acuerdo con lo reportado en la literatura internacional y nacional, predominando las lesiones de menos de 2,5 cm y la localización en la sustancia blanca periventricular y hemisférica¹⁸.

Tradicionalmente, la presencia de deterioro cognitivo se ha subestimado como síntoma primordial en la EM –en México se reporta una frecuencia de alteraciones cognitivas en un 25%²⁸–. En ese sentido, existen pocos estudios en México que realicen un análisis de las alteraciones cognitivas en los pacientes con EM. Hernández et al. reportaron un análisis neuropsicológico de 9 pacientes con EM remitente recurrente, con bajos puntajes en la escala de discapacidad de Kurtzke, y encontraron compromisos en la memoria, en la formación de conceptos, en la eficiencia del procesamiento de la información y en las tareas viso-espaciales²⁹. Sin embargo, no reportan un análisis de los procesos básicos de las FE, procesos que influirán de manera prioritaria en FE más complejas, y por lo tanto, en el funcionamiento cotidiano de estos pacientes. En el presente estudio con pacientes similares a los reportados por Hernández et al. –bajos puntajes en el EDSS y escasa carga lesional– se encontró que un 33,33% presentaba de deterioro medio a deterioro moderado a severo en la flexibilidad, valorada por el WCST, en particular por la dimensión de perseveraciones, además se observaron más errores y tiempo de reacción en la dimensión del Stroop que exigía inhibición y memoria de trabajo. Única dimensión que correlacionó con la carga total de lesiones y con las lesiones en la región frontal y occipital. Sin

embargo, cabe señalar que la región occipital correlaciona con la carga total de las lesiones.

Algunos autores señalan una correlación con la carga lesional total –en particular las regiones frontales– y con el WCST principalmente con las perseveraciones. Sin embargo, en su análisis plantean al WCST como una prueba sobre razonamiento abstracto y conceptual sin hacer mención de la flexibilidad^{16,17,30-32} o plantean la asociación de las lesiones desmielinizantes únicamente con la memoria de trabajo¹⁸. No tenemos conocimiento de estudios que planteen la relación con lesiones desmielinizantes en EM y las FE básicas. Asimismo, se pueden establecer una serie de limitaciones a este tipo de estudios, particularmente metodológicas. Por ejemplo: las muestras de pacientes utilizadas fueron heterogéneas, incluyendo 2 o más tipos de EM^{15,17,18,33}, los pacientes se encontraban en la fase activa de la enfermedad y con diferentes tratamientos¹⁵. El rango en la EDSS fue amplio de 0 hasta 8,5 puntos^{15,16,31,33}. Así también como en el caso de este estudio no se utilizó grupo control^{15,16,18,31}.

A pesar de que en el presente estudio no se encontró una correlación, creemos que esto puede ser el resultado de las deficiencias metodológicas antes descritas, pues no se observa una consistencia de las correlaciones con las dimensiones evaluadas. Además, es preciso mencionar que la RM estructural, que fue la que se utilizó para cuantificar las lesiones en este estudio, no siempre aporta información del sustrato anatomo-patológico y funcional de las lesiones, y está bien documentado que falla en demostrar la afección en el tejido que tiene una apariencia normal. A parte de que las placas activas crónicas se extienden en el parénquima cerebral más allá de los límites visibles –lo que podría determinar la desafrentación entre varias regiones– y que algunas lesiones desmielinizantes se vuelven crónicas-silentes^{34,35}. Por lo que pone en duda que una medida única derivada de la RM es lo suficientemente general para servir como predictor del desempeño cognitivo en la EM³⁶. En ese sentido parece claro que las lesiones desmielinizantes no son factibles para su utilización como predictor de alteraciones cognitivas.

Es posible que sus repercusiones en la vida cotidiana sean poco evidentes, sin embargo, no cabe duda que la va mermando. Por lo que a pesar de que no es factible utilizar la carga lesional como único factor predictor, parece pertinente una evaluación neuropsicológica en estos estadios de la enfermedad que favorezca la psicoeducación y el diseño de programas que permitan la estimulación de procesos como las funciones ejecutivas básicas; flexibilidad, memoria de trabajo e inhibición.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Mtra. María Eugenia Mendoza González, profesora y neuropsicóloga de la Universidad Nacional Autónoma de Nuevo León; al Dr. Gerardo Palacios-Saucedo, investigador del Hospital núm. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social, y a la Mtra. María de la Cruz Cortés sobrino profesora de la Universidad Autónoma de Yucatán por sus valiosos comentarios y sugerencias durante la realización de este proyecto.

Bibliografía

1. Arriagada C, Nogales J. Esclerosis múltiple una mirada ibero-panamericana. Chile: Arrynog; 2006.
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodríguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:938–52.
3. Deloire M, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Brochet B. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Mult Scler*. 2010;16:581–7.
4. Glanz BI, Healy BC, Rintell DJ, Jaffin SK, Bakshi R, Weiner HL. The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2010;290:75–9.
5. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favoretto A, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2011;66:1144–50.
6. Halligan FR, Reznikoff M, Friedman HP, La Rocca NG. Cognitive dysfunction and change in multiple sclerosis. *J Clin Psychol*. 1988;44:540–8.
7. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci*. 2006;245:41–6.
8. Tirapu-Ustároz J, Luna-Lario P. Neuropsicología de las funciones ejecutivas. En: Tirapu-Ustároz J, Lago Río M, Mastú Unturbe F, Arnau E, editores. Manual de neuropsicología. Barcelona: Viguera; 2011. p. 221–59.
9. Introzzi I, Urquijo S, López-Ramón MF. Coding processes and executive functions in multiple sclerosis. *Psicothema*. 2010;22:684–90.
10. Denney DR, Sworowsky LA, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005;20:967–81.
11. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex frontal lobe task: a latent variable analysis. *Cogn Psychol*. 2000;41:49–100.
12. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constraining a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*. 1997;121:65–94.
13. Peyer JM, Edwards KR, Poser CM, Flisov SB. Cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1980;37:577–9.
14. Beatty WW, Goodkin DE, Hertsgaard D, Monson N. Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1990;47:250–5.
15. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognition dysfunction in multiple sclerosis I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41:685–91.
16. Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J, González C, Lublin F, Knobler R, et al. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis. *Neurology*. 1992;42:1291–5.
17. Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, Aubin-Faubert ST, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*. 1989;39:161–6.
18. Sperling RA, Guttman CR, Hohol MJ, Warfield SK, Jakab M, Parente M, et al. Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Arch Neurol*. 2001;58:115–21.
19. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292–302.
20. Peña-Casanova J. Subtest de comprensión de instrucciones. En: Programa integrado de exploración neuropsicológica test de Barcelona. España: Masson; 1990.
21. Beck AT. Causes and treatment. In: Depression. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 1972.
22. Valdez Ramírez P. Ritmos circadianos en los procesos atencionales del ser humano. En: Tesis para obtener el grado de doctor en filosofía con especialidad en psicología. Facultad de Psicología. México: Universidad Autónoma de Nuevo León; 2005.
23. Flores Lázaro JC, Ostrosky Shejet F, Lozano Gutiérrez A. Batería de funciones ejecutivas y lóbulos frontales (BANFE). México: Manual Moderno; 2012.
24. Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa FL: Psychological Assessment Resources; 1981.
25. Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A. Wisconsin card sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*. 2001;21:7733–41.
26. Daniels W. Análisis de varianza. En: Daniel W. Bioestadística. México: Limusa; 2010. p. 295–399.
27. Ramagopalan VS, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol*. 2010;9:727–39.
28. Velázquez-Quintana M, Macías-Islas MA, Rivera-Olmos V, Lozano-Zárate J. Esclerosis múltiple en México. Un estudio multicéntrico. *Rev Neurol*. 2003;36:1019–22.
29. Hernández B, Plascencia N, Villa MA, Sauri S, Quiñones S, Venegas A, et al. Evaluación neuropsicológica en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con baja puntuación en la escala de Kurtzke. *Rev Mex Neuroci*. 2008;9:273–7.
30. Lazeron RH, de Sonneville MJ, Scheltens P, Polman CH, Barkhof F. Cognitive slowing in multiple sclerosis is strongly associated with brain volume reduction. *Mult Scler*. 2006;12:760–8.
31. Lazeron RHC, Boringa JB, Schouten M, Uitdehaag BMJ, Bergers E, Lindeboom J, et al. Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11:524–31.
32. Pozzilli C, Passafiume D, Bernardi S, Pantano P, Incoccia C, Bastianello S, et al. SPECT, MRI and cognitive function in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:110–5.
33. Litvan I, Grafman J, Vendrell P, Martínez JM, Junqué C, Vendrell M, et al. Multiple memory deficits in patients with multiple sclerosis. Exploring the working memory system. *Arch Neurol*. 1988;45:607–10.
34. Wayne Moore GR, Margaret ME. The pathology of multiple sclerosis and related disorders. *Diagnostic histopathology*. 2011;17:225–31.
35. Lassmann H. Axonal and neural pathology in multiple sclerosis: what have we learnt from animal models. *Exp Neurol*. 2010;225:2–8.
36. Poonawalla AH, Datta S, Juneja V, Nelson F, Wolinsky JS, Cutrer G, et al. Composite MRI scores improve correlation with EDSS in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16:1117–25.