

Artículo Original

Estudio exploratorio para la validación de la Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) en la población con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente del Hospital San Juan de Dios en Santiago de Chile

Paulina Matus Rosas ^{a, b, *}, Tamara Carrasco Fierro ^c, Grisell Guajardo Salazar ^c, Valeria López Inzunza ^c,
Javiera Rivera López ^c, Lilian Toledo Rodríguez ^a, Camilo Quezada Gaponov ^a

^a Departamento de Fonoaudiología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile

^b Hospital San Juan de Dios, Santiago de Chile, Chile

^c Escuela de Fonoaudiología, Universidad de Chile, Chile

RESUMEN

La evaluación cognitiva en personas adultas con esclerosis múltiple (EM) es un área fundamental a tener en cuenta en el proceso de intervención, debido a la alta prevalencia de deterioro cognitivo. En la actualidad, se ha recomendado la evaluación cognitiva por medio de la BICAMS (del inglés Brief International Cognitive Assessment for MS), que es una batería específica para evaluar a personas con EM, pero que no cuenta con validación en nuestro país.

El presente estudio tiene como objetivo identificar el impacto de algunos factores clínicos (meses de evolución de la enfermedad y nivel de discapacidad) y personales (sexo, años de escolaridad y edad) que influyen en las medidas cognitivas de la BICAMS, a fin de contar con información relevante y precisa en un futuro proceso de validación. La muestra estuvo constituida por 38 personas con Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR). Los resultados mostraron que de los cinco factores clínicos observados, solo edad y sexo influyeron de manera significativa sobre los puntajes de las tres pruebas de la BICAMS. Por lo tanto, la validación de esta batería para la población chilena debiera incluir y/o controlar ambas variables de edad y sexo.

Palabras clave:

Esclerosis Múltiple;
Cognición; Memoria;
Pruebas
Neuropsicológicas;
Deterioro Cognitivo

Exploratory study for the validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in the population with Recurrent Remitting Multiple Sclerosis of the San Juan de Dios Hospital in Santiago, Chile

ABSTRACT

The evaluation of cognitive aspects among individuals with multiple sclerosis (MS) is key when considering intervention, because of high prevalence of cognitive impairments. At present, cognitive evaluation has been recommended by means of BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for MS), which is a battery specifically constructed to assess individuals with MS. However, the battery has not been validated in Chile.

The present study aims at determining the impact of clinical factors (months since condition's diagnosis and severeness level) and individual factors (sex, age, and years of schooling), which is expected to be accurate and valuable input for future validation processes. Sample consisted of 38 people with remittent-recurrent multiple sclerosis (RRMS). Results showed that only age and gender do significantly impact cognitive performance on all of three BICAMS subtests. Therefore, when validating this battery for Chilean individuals, both age and gender should be included and or controlled.

Keywords:

Multiple Sclerosis;
Cognition; Memory;
Neuropsychological Test;
Cognitive Dysfunction

*Autor/a correspondiente: Paulina Matus Rosas

Email: paulinamatus@uchile.cl

Recibido: 13-09-2021

Aceptado: 11-10-2022

Publicado: 18-10-2022

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante que afecta de forma multifocal al Sistema Nervioso Central. Su presentación clínica es muy heterogénea en términos de sintomatología (Sawcer et al., 2014) y suele afectar a personas jóvenes y laboralmente activas. Si bien en la actualidad no se conoce en forma precisa su etiología, se sabe que está relacionada con factores genéticos (Lauer, 2010; Sawcer et al., 2014) y ambientales (Inojosa et al., 2020). Genera alteraciones sensoriales, físicas, psíquicas y cognitivas que pueden tener como consecuencia diferentes niveles de discapacidad (Bravo-González & Álvarez-Roldán, 2019) que comprometen la participación social de las personas.

La EM afecta alrededor de 2,3 millones de personas en el mundo (Browne et al., 2014), con una prevalencia en Chile de aproximadamente 11,7 por 100.000 habitantes, (Ministerio de Salud [MINSAL], 2010). En nuestro país la media de edad de confirmación diagnóstica se ubica entre los 27 y los 30 años, con una prevalencia mayor entre las mujeres: 67% (Nogales-Gaete et al., 2014).

El curso de la EM es altamente variable y la enfermedad se clasifica en diferentes tipos, según sus manifestaciones y compromisos neurológicos (Katz Sand, 2015). La forma más frecuente es la Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente (EMRR), presente en aproximadamente el 80% de los casos (Rinker & Cross, 2007). Existen además la EM primaria progresiva, la EM secundaria progresiva y el Síndrome Clínico Aislado (Lublin, 2014; Lublin et al., 2014). Las alteraciones hemisféricas presentes en la EM, resultan en diversos grados de impedimentos cognitivos que se pueden presentar entre el 45% y el 60% de los usuarios (Sehanovic et al., 2020). El perfil cognitivo de estos pacientes se caracteriza por una disminución en la velocidad del procesamiento y deterioro en la memoria episódica. Además es posible que evidencien alteraciones en las funciones ejecutivas, la fluidez verbal y las tareas visuoespaciales (Sumowski et al., 2018).

El deterioro en las funciones cognitivas predice el progreso y el pronóstico de la enfermedad (Sehanovic et al., 2020). Por esto, es sumamente importante evaluar las habilidades cognitivas y monitorearlas a tiempo con el fin de aminorar las repercusiones de la enfermedad sobre la calidad de vida de las personas con EM. Adicionalmente, las evaluaciones y el seguimiento permiten implementar un tratamiento integral enfocado en actividades personalizadas y en base a las capacidades de cada persona con EM (Sistiaga et al., 2014).

Existe evidencia que recomienda una evaluación temprana de las funciones cognitivas con el objetivo de que las personas con EM y sus familias reciban una atención adecuada (Kalb et al., 2018). Sin embargo, una evaluación neuropsicológica exhaustiva no solo es costosa, sino que requiere además de personal idóneo. A pesar de la importancia de este tipo de evaluación, no todos los centros de salud cuentan con los recursos y el personal necesario (Langdon et al., 2012). Algo que se observa también en nuestra realidad nacional.

En la actual Guía Clínica de la EM, vigente desde el año 2010, se aseguran las siguientes prestaciones: 1) confirmación diagnóstica, 2) entrega de tratamiento farmacológico, 3) acceso a tratamiento de rehabilitación y sintomático (para la fatiga, espasticidad, ataxia, entre otros), 4) tratamiento de brotes y 5) resonancias magnéticas anuales.

Dentro de las recomendaciones de la guía se especifica evaluar con instrumentos validados, detallando el uso de Barthel y EDSS (Escala expandida del estado de discapacidad). Sin embargo, la misma guía señala:

“No obstante, dado que ninguno (Barthel y EDSS) da buena cuenta del compromiso cognitivo, y que éste suele presentarse en fases tempranas de la enfermedad, tiene escasa correlación con el compromiso motor, tiempo de evolución y tipo evolutivo y que, finalmente, no siempre es percibido por la persona o su entorno, el compromiso cognitivo debe ser pesquisado a través de test específicos (MINSAL, 2010, p. 22).

Por otra parte, los instrumentos clásicos para realizar un tamizaje de las funciones cognitivas como el Mini Mental (Folstein et al., 1975) no son suficientes para detectar las disfunciones cognitivas en personas con EM. Debido a ello se han generado diversas baterías de instrumentos que han demostrado ser válidos y confiables (Kalb et al., 2018).

Entre las baterías más utilizadas para la evaluación específica en personas con EM se encuentran: 1) Batería de Rao o breve batería de pruebas neuropsicológicas, 2) Mínima evaluación de la función cognitiva en EM o MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis) y 3) Evaluación cognitiva internacional breve para la EM o BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis) (Macías Islas & Ciampi., 2019). Sin embargo, ninguna de estas baterías ha sido adaptada o validada para la población chilena. La BICAMS posee la ventaja de que puede ser aplicada por cualquier profesional de la salud que trabaje con personas con EM. Además, no requiere conocimientos expertos de neuropsicología y puede ser utilizada

por cualquier profesional de la salud que haya sido entrenado en su uso (Langdon et al., 2012). El tiempo de aplicación es breve, ya que en promedio dura alrededor de 15 minutos (Langdon et al., 2012).

Esta batería mide las funciones cognitivas más afectadas en las personas con EM. Se compone de 3 subpruebas que debieran ser aplicadas de forma consecutiva, en el siguiente orden: (i) El SDMT (Symbol Digit Modalities Test) (ii) El CVLT-II (The California Verbal Learning Test II) y (iii) BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test Revised).

Los diferentes estudios que se han realizado con las subpruebas, muestran que estas son sensibles a factores sociodemográficos (edad y escolaridad), síntomas físicos de la enfermedad, trastornos neurológicos distintos a la EM y algunos medicamentos (Langdon et al., 2012). Lo anterior se relaciona con el deterioro cognitivo y está asociado a factores como el tipo de EM, grado de discapacidad, duración de la enfermedad, actividad física, depresión (Artemiadis et al., 2020), edad, tipo de trabajo, entre otros (Giedraitienė et al., 2015).

En habla hispana existe un estudio realizado en Argentina que examinó la relación entre rendimiento cognitivo de las personas con EM y algunos factores demográficos y personales. Su finalidad era contar con información relevante para la validación de este instrumento (Vanotti et al., 2018). Se observó que influían en el rendimiento de la BICAMS variables como la progresión de la enfermedad y la situación laboral de la persona con EM. Menos significativas fueron las variables edad, depresión y duración de la enfermedad. No se encontró relación entre el rendimiento cognitivo y las variables de sexo y edad.

En resumen, la literatura y las recomendaciones de la guía clínica ministerial para la EM en Chile muestran la importancia de evaluar y monitorear las habilidades cognitivas de las personas con EM. Sin embargo, como se mencionó, no existen instrumentos adaptados o validados para la población chilena. Tampoco se cuenta, hasta donde sabemos, con estudios previos a la validación que hayan calibrado el impacto de factores demográficos y/o personales que puedan sesgar o influir en el rendimiento cognitivo. Por lo tanto, el objetivo principal de este estudio es determinar si existen variables importantes para ser consideradas en la validación de la BICAMS en la población chilena. En concreto, se busca determinar el posible impacto en el rendimiento cognitivo (medido con la BICAMS) de las siguientes variables: edad, escolaridad, sexo, meses de evolución de la enfermedad y nivel de discapacidad.

MÉTODO

Diseño

Corresponde a un estudio cuantitativo, no experimental y transversal.

Participantes

Reclutamiento y selección

Los participantes de este estudio fueron seleccionados por conveniencia entre las personas con EM pertenecientes al Servicio de Neurología adultos del Hospital San Juan de Dios. Todos contaban con confirmación diagnóstica de EM. Los criterios de inclusión fueron: 1) contar con la confirmación diagnóstica de EMRR realizada por un médico neurólogo, 2) ser mayor de 18 años, hablantes del español chileno y 3) estar neurológicamente estable, durante al menos 4 semanas, antes de la evaluación (sin brotes clínicos durante ese periodo).

Los criterios de exclusión fueron: 1) contar con alguna otra patología neurológica o psiquiátrica, específicamente depresión (evaluada con el inventario de depresión de Beck, donde debían tener un puntaje menor a 13 puntos) (Valdés et al., 2017), 2) presentar problemas visuales y/o auditivos no corregidos, 3) poseer un historial de problemas de aprendizaje y 4) consumir drogas.

No se consideró ningún criterio relacionado con la escolaridad de los participantes, lo que permitió observar de manera más real la incidencia de esta variable. Así, se evitó que esta variable impactara en la medición de las habilidades, puesto que la evaluación no requiere que las personas sepan leer y/o escribir.

Muestra

Se reclutaron inicialmente 48 personas, quienes firmaron libremente un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Además, el estudio fue aprobado por los comités de ética del Hospital San Juan de Dios y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, la muestra final estuvo compuesta por 39 participantes. Las características demográficas y clínicas de los participantes se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los participantes.

Variable	Participantes (n = 39)
Edad	37,7 (DE = 11,9; rango) Rango de edad entre 18 y 65 años
Sexo	
Femenino	n = 26 (66,6%)
Masculino	n = 13 (33,3%)
Escolaridad	13,3 (DE = 3,2; rango) Rango de escolaridad en años entre 0 y 21 años
< 12 años	n = 3 (7,6%)
≥ 12 años	n = 36 (92,4%)
Meses desde confirmación diagnóstica	51 (DE = 29,8; rango) Rango de confirmación diagnóstica entre 0-156 meses.

Procedimientos

Antes de aplicar la batería, se revisó la ficha clínica de los usuarios con EM del policlínico para seleccionar a los participantes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión detallados previamente. Luego, fueron evaluados con una anamnesis ideada para esta población, cuyas preguntas giran en torno a los siguientes temas: inicio de los síntomas de la enfermedad, fecha de confirmación diagnóstica, tratamiento farmacológico actual, existencia de brotes clínicos, hospitalizaciones por brote, presencia o no de secuelas post brote clínico, utilización de ayudas técnicas, problemas de aprendizaje en la niñez o de trastornos del lenguaje e intervención fonoaudiológica previa.

Finalmente, se aplicó la BICAMS en su versión en español (Vanotti et al., 2016). Las evaluaciones tuvieron lugar entre abril del año 2019 y junio del año 2021. Se siguió la secuencia recomendada por el instrumento: SDMT, CVLT-II y finalmente BVMT-R.

(i) SDMT (Symbol Digit Modalities Test) es una prueba que evalúa la capacidad de atención, procesamiento de la información y memoria de trabajo (Smith, 2000). Corresponde a una versión adaptada con nueve símbolos, donde cada uno representa a un solo dígito. Los dígitos se encuentran en una tabla en la parte superior del test para guiarse y el usuario debe ir emparejando un número con un dígito. Se evalúa la velocidad de procesamiento en 90 segundos.

(ii) CVLT-II (The California Verbal Learning Test II) (Delis et al., 2000) es una prueba de aprendizaje auditivo/verbal en donde el examinador lee un listado de 16 palabras y el usuario la escucha. Luego debe repetir la mayor cantidad de palabras posibles, siendo irrelevante su orden de evocación. La repetición de los estímulos se realiza 5 veces.

(iii) BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test Revised) (Benedict, 1997) es una prueba que mide la memoria visuo/espacial mediante 6 figuras abstractas que se les muestran al usuario, durante 10 segundos. Debe recordar las imágenes y dibujarlas en una hoja en blanco, siendo puntuada en base al recuerdo y ubicación de la figura. Esta actividad se realiza 3 veces.

Análisis de los resultados

Los datos fueron ingresados y sistematizados en una hoja de cálculo, con los nombres de los participantes codificados para preservar su anonimato. Se registró la fecha de evaluación y aplicación de la batería BICAMS. También se consignaron los resultados obtenidos por cada participante y los datos tanto demográficos como personales relevantes para el estudio. Los análisis estadísticos fueron realizados con el software R (R Core Team, 2022).

El primer paso consistió en obtener las correlaciones bivariadas (prueba de Pearson) entre las variables seleccionadas para el estudio. Posteriormente, sobre la base de la magnitud de la correlación entre las variables de interés y los puntajes en las pruebas de BICAMS, se seleccionaron las variables que mostraran un nivel mínimo de correlación (tamaño de efecto medio, según lo especificado por Cohen (1992)) para luego utilizarlas como predictores de las habilidades cognitivas medidas en modelos de regresión múltiple. No se reportan valores p para las correlaciones, porque se calibraron en función del valor absoluto de los coeficientes. Para las pruebas de regresión se presentan los valores p de los coeficientes y el valor de f^2 como medida de tamaño de efecto (el incremento en varianza explicada de cada modelo contra un modelo vacío).

RESULTADOS

La tabla 2 entrega los coeficientes de correlación para las variables de interés. Es posible observar que la variable edad muestra niveles de correlaciones relevantes con las pruebas de la BICAMS seleccionadas: el más bajo fue de -0.3, lo que representa un tamaño de efecto medio. En cambio, la escolaridad, los meses de confirmación diagnóstica y la escala EDSS no presentan una

correlación relevante con las tres medidas de la BICAMS observadas. En efecto, el más alto de estos coeficientes fue de apenas -0,15 y la gran mayoría está cercano a cero.

Tabla 2. Coeficiente de correlación (r de Pearson).

	SDMT	BVMTR	CVLT-II
Edad	-0,46	-0,66	-0,3
Escolaridad	0,05	0,08	0,06
EDSS	-0,07	0,06	-0,13
Meses	-0,04	-0,15	0,01

Una vez establecido el hecho de que la variable edad tiene una relación relevante con las tres subpruebas de la BICAMS, se modeló su efecto. Para ello, se emplearon análisis de regresión, junto a la variable sexo (excluida de los análisis anteriores por su naturaleza categórica). Se efectuaron tres análisis de regresión con los puntajes en cada subprueba como variable dependiente. Los tres modelos cumplieron con los supuestos habituales de la regresión múltiple (homoscedasticidad y linealidad). Se inspeccionó, además, la posible presencia de casos influyentes que pudieran sesgar el valor de los coeficientes de los predictores. Sobre la base de este análisis, se eliminó un participante cuyos valores de distancia de Cook eran sistemáticamente altos en los tres modelos. Por lo tanto, la muestra final empleada en los análisis de regresión fue de 38 participantes.

La Tabla 3 muestra los resultados de las regresiones efectuadas sobre las tres variables dependientes de interés con la edad y el sexo como predictores.

Como se observa, tanto el sexo como la edad predicen significativamente las tres variables dependientes: SMDT, BVMTR y CVLT-II. Es destacable que, en todos los modelos, los resultados para la variable sexo implican un mayor puntaje esperado para las mujeres. Los valores de R² de los tres modelos revelan, dada la exigua cantidad de predictores, varianzas explicadas de consideración, especialmente en el caso de BVMTR.

Tabla 3. Regresiones entre predictores y variables de interés.

	SDMT			
	b	se	t	p
Sexo	-14,81	4,04	-3,66	<,001
Edad	-0,69	0,16	-4,33	<,001
R ²	0,42			
f ²	0,72			
	BVMTR			
	b	se	t	p
Sexo	-2,12	1,12	-3,09	0,004
Edad	-0,19	0,03	-6,86	<,001
R ²	0,57			
f ²	1,32			
	CVLT-II			
	B	se	t	p
Sexo	-14,83	3,39	-4,37	<,001
Edad	-0,45	0,13	-3,68	<,001
R ²	0,44			
f ²	0,79			

DISCUSIÓN

El objetivo de la investigación fue determinar los factores que influyen en los puntajes de las subpruebas cognitivas de la BICAMS. Para ello, se revisaron dos trabajos de validación de esta prueba, uno realizado en Lituania y el otro efectuado en Grecia.

En el estudio lituano se encontró que influyeron los factores edad, escolaridad y nivel de discapacidad (Giedraitienė et al., 2015). En la investigación griega se determinó una relación entre la escolaridad y la reserva cognitiva, que ayudaría a disminuir la presencia de deterioro cognitivo detectable en pruebas de screening cognitivo (Artemiadis et al., 2020).

La evidencia expuesta y la información utilizada para determinar la norma y validez de la BICAMS en otros países, permitía proponer que los factores seleccionados impactarían de manera relevante en los puntajes de esta batería, sin embargo, solo se encontró esta influencia en las variables edad y sexo.

Así, los análisis de regresión mostraron que ambas variables influyeron significativamente en las pruebas de la BICAMS. Existió un mayor efecto en el caso de la subprueba BVMTR, que evalúa la memoria visoespacial, con un menor rendimiento esperado para los hombres en comparación con las mujeres

(Beatty & Aupperle, 2002). Este rendimiento inferior se ha reportado en un estudio previo, donde al evaluar con pruebas de memoria verbal y no verbal (Mini Mental y prueba de clasificación de cartas de Wisconsin) tareas visuoespaciales se encontró que los hombres evidenciaban un rendimiento inferior que las mujeres en todas las tareas cognitivas. Este fenómeno se observó sobre todo en las de memoria y habilidades visuoespaciales, que son las funciones medidas por el BVMTR (Beatty & Aupperle, 2002).

En resumen, respecto a la variable sexo, los resultados muestran que los hombres tienen menores puntajes generales en las pruebas cognitivas evaluadas por la BICAMS, por consiguiente, un mayor riesgo a sufrir deterioro cognitivo. En relación a la variable edad, existe una mayor probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo con el paso de los años, lo que ya había sido descrito en la validación realizada en Argentina (Vanotti et al., 2018).

Los resultados de esta investigación pueden tener un sesgo debido a que no cuenta con un tamaño muestral representativo, en relación con el total de personas diagnosticadas con EM en Chile. Además, las mediciones se realizaron solo en personas que efectúan su tratamiento médico en este hospital de referencia. Sin embargo, el estudio puede ser considerado como un primer acercamiento a la implementación de la batería BICAMS como instrumento de evaluación de las funciones cognitivas en usuarios diagnosticados con EM. Por lo tanto, se propone ampliar el tamaño muestral, para validar este instrumento y poder utilizarlo en los distintos centros en los que se atiende a personas con EM.

Además, parece necesario para la futura validación, contar con medidas y/o evaluación de la fatigabilidad que se considera en la literatura como otro factor que influye en el rendimiento cognitivo y, por consiguiente, en los puntajes de la BICAMS (Langdon et al., 2012).

Finalmente, contar con un instrumento como la batería BICAMS permite efectuar un diagnóstico temprano de las alteraciones cognitivas y realizar un seguimiento de dichas alteraciones de forma objetiva y eficiente. Lo anterior es vital para realizar una intervención multidisciplinaria adecuada, contribuyendo así a una mejor calidad de vida para las personas con EM. pueden facilitar la pesquisa temprana y el seguimiento de estas alteraciones de forma objetiva y eficiente. Ello, ya que puede ser aplicada por diversos profesionales del equipo de salud con la correspondiente capacitación, además de ajustarse a las necesidades y capacidades de las personas con EM.

CONCLUSIÓN

La presente investigación posibilitó determinar que las variables edad y sexo influyen de forma directa en el rendimiento de las pruebas cognitivas de la BICAMS. Así, a mayor edad menores son los puntajes obtenidos en la prueba. En el caso del sexo, se evidenció que los hombres tienen un rendimiento más descendido en las pruebas cognitivas, que las mujeres. La subprueba cognitiva que arrojó mayores diferencias entre hombres y mujeres fue la BVMTR, que mide memoria visuo espacial.

REFERENCIAS

- Artemiadis, A., Bakirtzis, C., Ifantopoulou, P., Zis, P., Bargiotas, P., Grigoriadis, N., & Hadjigeorgiou, G. (2020). The role of cognitive reserve in multiple sclerosis: A cross-sectional study in 526 patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 41. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102047>
- Beatty, W. W., & Aupperle, R. L. (2002). Sex Differences in Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(4), 472–480. <https://doi.org/10.1076/clin.16.4.472.13904>
- Benedict, R. (1997). *Brief Visuospatial Memory Test-Revised | BVMTR*. Psychosocial Assessment Resources Inc. <https://www.parinc.com/Products/Pkey/30>
- Bravo-González, F., & Álvarez-Roldán, A. (2019). Esclerosis múltiple, pérdida de funcionalidad y género. *Gaceta Sanitaria*, 33(2), 177–184. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.09.010>
- Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C., Tremlett, H., Baker, C., Taylor, B. V., & Thompson, A. J. (2014). Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, 83(11), 1022–1024. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000768>
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 155–159. <https://doi.org/10.1037//0033-2909.112.1.155>
- Delis, D., Kramer, J., & Ober, B. (2000). *California Verbal Learning Test | Second Edition*. Psychological Corporation. <https://www.pearsonassessments.com/store/usassessments/en/Store/Professional-Assessments/Cognition-%26-Neuro/California-Verbal-Learning-Test-%7C-Second-Edition/p/10000166.html>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Giedraitienė, N., Kizlaitienė, R., & Kaubrys, G. (2015). The BICAMS Battery for Assessment of Lithuanian-Speaking Multiple Sclerosis Patients: Relationship with Age, Education, Disease Disability, and Duration. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 21, 3853–3859. <https://doi.org/10.12659/MSM.896571>
- Inojosa, H., Schrieffer, D., & Ziemssen, T. (2020). Clinical outcome measures in multiple sclerosis: A review. *Autoimmunity Reviews*, 19(5), 102512. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102512>

- Kalb, R., Beier, M., Benedict, R. H., Charvet, L., Costello, K., Feinstein, A., Gingold, J., Goverover, Y., Halper, J., Harris, C., Kostich, L., Krupp, L., Lathi, E., LaRocca, N., Thrower, B., & DeLuca, J. (2018). Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Multiple Sclerosis Journal*, *24*(13), 1665–1680. <https://doi.org/10.1177/1352458518803785>
- Katz Sand, I. (2015). Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, *28*(3), 193–205. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000206>
- Langdon, D., Amato, M., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hämäläinen, P., Hartung, H.-P., Krupp, L., Penner, I., Reder, A., & Benedict, R. (2012). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis Journal*, *18*(6), 891–898. <https://doi.org/10.1177/1352458511431076>
- Lauer, K. (2010). Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *10*(3), 421–440. <https://doi.org/10.1586/ern.10.7>
- Lublin, F. D. (2014). New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. *European Neurology*, *72*(Suppl. 1), 1–5. <https://doi.org/10.1159/000367614>
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglesse, M., Kappos, L., ... Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*, *83*(3), 278–286. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
- Ministerio de Salud [MINSAL]. (2010). *Guía Clínica Esclerosis Múltiple*. MINSAL, Gobierno de Chile. https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2014/12/Esclerosis-M%C3%BAltiple.pdf
- Nogales-Gaete, J., Aracena, R., Cepeda-Zumaeta, S., Eloiza, C., Agurto, P., Díaz, V., Labbé, S., Martínez, S., Flores, J., & Araya, C. (2014). Clinical features of 314 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Revista médica de Chile*, *142*(5), 559–566. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872014000500002>
- R Core Team. (2022). *R: A language and environment for statistical computing* (4.1.3). <http://www.R-project.org/>
- Rinker, J. R. I., & Cross, A. H. (2007). DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, *13*(5), 13. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000293639.90492.59>
- Sawcer, S., Franklin, R. J. M., & Ban, M. (2014). Multiple sclerosis genetics. *The Lancet Neurology*, *13*(7), 700–709. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70041-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70041-9)
- Sehanovic, A., Smajlovic, D., Tupkovic, E., Ibrahimagic, O., Kunic, S., Dostovic, Z., Zoletic, E., & Pasic, Z. (2020). Cognitive Disorders in Patients with Multiple Sclerosis. *Materia Socio Medica*, *32*(3), 191. <https://doi.org/10.5455/msm.2020.32.191-195>
- Sistiaga, A., Castillo-Triviño, T., Aliri, J., Gaztañaga, M., Acha, J., Arruti, M., Otaegui, D., & Olasoaga, J. (2014). Rendimiento cognitivo y calidad de vida de la esclerosis múltiple en Gipuzkoa. *Revista de Neurología*, *58*(8), 337–344. <https://doi.org/10.33588/rn.5808.2013346>
- Smith, A. (2000). (SDMT) *Symbol Digit Modalities Test* (Testzentrale Patent). <https://www.wpspublish.com/sdmt-symbol-digit-modalities-test>
- Sumowski, J. F., Benedict, R., Enzinger, C., Filippi, M., Geurts, J. J., Hamalainen, P., Hulst, H., Inglesse, M., Leavitt, V. M., Rocca, M. A., Rosti-Otajarvi, E. M., & Rao, S. (2018). Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*, *90*(6), 278–288. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004977>
- Valdés, C., Morales-Reyes, I., Pérez, J. C., Medellín, A., Rojas, G., & Krause, M. (2017). Propiedades psicométricas del inventario de depresión de Beck IA para la población chilena. *Revista médica de Chile*, *145*(8), 1005–1012. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872017000801005>
- Vanotti, S., Smerbeck, A., Benedict, R. H. B., & Caceres, F. (2016). A new assessment tool for patients with multiple sclerosis from Spanish-speaking countries: Validation of the Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) in Argentina. *The Clinical Neuropsychologist*, *30*(7), 1023–1031. <https://doi.org/10.1080/13854046.2016.1184317>
- Vanotti, S., Smerbeck, A., Eizaguirre, M. B., Saladino, M. L., Benedict, R. R. H., & Caceres, F. J. (2018). BICAMS in the Argentine population: Relationship with clinical and sociodemographic variables. *Applied Neuropsychology. Adult*, *25*(5), 424–433. <https://doi.org/10.1080/23279095.2017.1323751>