



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

FACULTAD DE MEDICINA

“Determinación del deterioro cognitivo y su
relación con los niveles séricos de vitamina B12 y folatos en
pacientes con esclerosis múltiple”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

MAESTRA EN CIENCIAS DE NEUROMETABOLISMO

PRESENTA

LBT. JOCELYN MORENO CAMACHO

DIRIGIDA POR

Dra. ADRIANA JHENY RODRÍGUEZ MÉNDEZ



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Maestría en Ciencias en Neurometabolismo

Determinación del deterioro cognitivo y su relación con los niveles séricos de vitamina B12 y folatos en pacientes con esclerosis múltiple

Opción de titulación
Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de
Maestría en Ciencias en Neurometabolismo

Presenta:
LBT. Jocelyn Moreno Camacho

Dirigido por:
Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez

Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez
Presidente

Dr. Pablo García Solís
Secretario


Dra. Lilia Susana Gallardo Vidal
Vocal

Dra. Miriam Aracely Anaya Loyola
Suplente

Dr. Julián V. Reyes López
Suplente



Dra. Guadalupe Zaldivar Lelo de Larrea
Director de la Facultad



Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña
Director de Investigación y Posgrado

RESUMEN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de placas desmielinizantes en el Sistema Nervioso Central (SNC), ocasionando una degeneración progresiva. De los múltiples síntomas que manifiestan los pacientes el menos visible es el deterioro cognitivo (DC) el cual afecta del 40 al 60% de la población con EM, principalmente en el inicio de la enfermedad. Uno de los factores que puede desencadenar la aparición del DC es la disminución en la concentración de vitaminas, principalmente la vitamina B12 y los folatos dado que estos participan en el metabolismo de la metionina y dan lugar a la formación de la S-Adenosilmetionina (SAM), responsable de la metilación de diferentes proteínas, entre ellas la Proteína Básica de Mielina (PBM), presente en la vaina de mielina de los oligodendrocitos en el SNC. La disminución en la concentración de ambas vitaminas favorecería la hipometilación de la PBM generando un incremento en la inflamación neuronal y desmielinización multifocal. Se evaluaron a 21 pacientes con las pruebas cognitivas: Examen mínimo del estado mental de Folstein (MMSE) y Determinación cognitiva de Montreal (MoCA). A través de punción venosa se obtuvo la muestra de sangre para realizar la cuantificación de vitamina B12 y folatos por electroquimioluminiscencia. Se encontró que el 86% de la población presentó DC y los dominios de mayor afectación fueron: función visual-espacial/ejecutiva, memoria, atención y lenguaje. Las concentraciones de vitamina B12 (379.38 ± 125.62 pg/ml) y folatos (10.51 ± 6.41 ng/ml) fueron adecuadas, dentro de los valores de referencia. En el análisis de correlación se encontró que a mayor concentración de folatos, en hombres, hay una mejora en la capacidad para nombrar objetos; mientras que en las mujeres una mayor concentración de folatos disminuye su capacidad de abstracción pero aumenta su orientación. En cuanto a la vitamina B12, a mayor concentración en las mujeres, disminuye su capacidad de nombrar objetos y su orientación. Aún se desconoce la manera en la que estas vitaminas afectan los diferentes dominios cognitivos, por lo que es necesario realizar más estudios para dar respuesta a estas interrogantes.

(Palabras clave: **Esclerosis múltiple, deterioro cognitivo, vitamina B12, folatos**)

SUMMARY

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease characterized by the presence of demyelinating plaques in the Central Nervous System (CNS), causing progressive degeneration. Of the multiple symptoms manifested by patients, the least visible is cognitive impairment (CI), which affects 40 to 60% of the population with MS, mainly at the onset of the disease. One of the factors that can trigger CI is the decrease in the levels of vitamins, mainly vitamin B12 and folates. These vitamins participate in the metabolism of methionine and lead to the formation of S-adenosylmethionine (SAM), responsible for the methylation of different proteins, including the Myelin Basic Protein (MBP), present in the myelin sheath of the oligodendrocytes in the CNS. The decrease in the concentration of both vitamins would favor the hypomethylation of PBM, generating an increase in neuronal inflammation and multifocal demyelination. Twenty-one patients were evaluated with cognitive tests: Mini Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA). The blood sample was obtained through venous puncture to quantify vitamin B12 and folates by electrochemiluminescence. It was found that 86% of the population had CI and the most affected domains were visual-spatial / executive function, memory, attention and language. The concentrations of vitamin B12 (379.38 ± 125.62 pg / ml) and folates (10.51 ± 6.41 ng / ml) were adequate, within the reference values. In the correlation analysis, it was found that the higher folate concentration in men, there is an improvement in the ability to name objects; while in women a greater concentration of folates decreases their capacity for abstraction but increases their capacity of orientation. As for vitamin B12, the higher concentration in women, the less their ability to name objects and their orientation. It is still unknown how these vitamins affect the different cognitive domains, so it is necessary to conduct more studies to answer these questions.

(Key words: multiple sclerosis, cognitive impairment, vitamin B12, folates)

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez por el apoyo brindado en la realización de este proyecto, sus consejos y su crítica constructiva. Gracias por permitir integrarme a su grupo de investigación del Laboratorio de Neuroinmunoendocrinología.

A mis sinodales la Dra. Susy Gallardo, la Dra. Aracely Anaya, el Dr. Julián López y el Dr. Pablo García. Gracias por cada una de sus críticas y comentarios que a lo largo de estos dos años ayudaron a que este proyecto se enriqueciera. Les agradezco también que hayan aceptado ser mis sinodales en este proyecto y que se hayan tomado el tiempo para la revisión de esta tesis.

Además quisiera agradecer la colaboración de los Neurólogos Dr. Nefalí Cruz y Dr. Moisés López González por su apoyo en la corroboración del diagnóstico, interpretación de la resonancia magnética y la aplicación de pruebas en los pacientes del presente estudio. La colaboración de las personas que apoyaron en la toma de muestra de los pacientes: QFB. Noemi Ramírez Hernández y la M. en C. Sheini Sánchez. Al M. en C. Gerardo Trejo Cruz por el apoyo en la aplicación de pruebas clinimétricas y corroboración de diagnóstico psiquiátrico en los pacientes. Un especial agradecimiento a la asociación Sin Mielina de Querétaro ya que sin su participación no hubiera sido posible la realización de este proyecto. Gracias por todo el apoyo que nos han brindado al grupo de investigación.

Al apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada para realizar esta tesis de Maestría (No. 784775). Además, de la Universidad Autónoma de Querétaro por el apoyo otorgado a través del programa FOPER UAQ a la alumna JMC para la realización de esta tesis.

Además, quisiera agradecer a aquellas personas que me han acompañado a lo largo de mi formación en la investigación científica:

A mi familia, mi gran apoyo y mi pilar en todos estos años, yo sé que sin ustedes no habría logrado llegar hasta este punto. Gracias por jamás dejarme caer en momentos difíciles, por brindarme las palabras adecuadas para seguir adelante, por ser mi fuente de sabiduría en cada una de las etapas de mi vida, por enseñarme a ser constante, dedicada y disciplinada.

A mi ahora esposo Israel Hernández Mayén por estar ahí cada que te necesité, por tus palabras de aliento, por ser uno de los motivos para seguir adelante. Gracias por todo el apoyo que me has brindado a lo largo de este camino. A pesar de la distancia yo sabía que siempre estabas ahí para mí. Gracias por todo tu amor, tu infinita paciencia y tu gran humor que me sacaba una sonrisa cuando la necesitaba.

A mis amigas de la Maestría que me acompañaron en este viaje: Angie, Ale y Yanitzi, ustedes hicieron que este trayecto fuera más llevadero. Que esta linda amistad que surgió en poco tiempo sea una amistad que dure por mucho tiempo. Gracias por todas las risas y los momentos divertidos que hicieron de esta maestría algo inolvidable.

A Ariadna Ríos e Isela Hernández que a pesar de vernos tan poco sentía su apoyo siempre. Ustedes son mi inspiración para seguir en este camino de la ciencia. Gracias por esas risas, por las pláticas hasta la madrugada y por ser mis amigas.

A mis compañeras de la Maestría Laura y Judith que siempre tenían una sonrisa en su rostro y te animaban a seguir adelante.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	13
2. ANTECEDENTES.....	15
■ DETERIORO COGNITIVO.....	15
2.1.1 Definición.....	15
2.1.2 Clasificación.....	15
2.1.3 Epidemiología	16
2.1.4 Diagnóstico	17
■ ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	19
2.2.1 Definición	19
2.2.2 Clasificación.....	19
2.2.3 Epidemiología	20
2.2.4 Diagnóstico	22
2.2.5 Mecanismos inmunopatológicos.....	25
2.2.6 Tratamientos.....	32
■ VITAMINA B12 Y FOLATOS.....	33
2.3.1 Vitamina B12.....	33
2.3.2 Folatos.....	35
■ ESCLEROSIS MÚLTIPLE, VITAMINA B12 Y FOLATOS.....	39
■ DETERIORO COGNITIVO, VITAMINA B12 Y FOLATOS.....	41
■ DETERIORO COGNITIVO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	42
■ DETERIORO COGNITIVO, ESCLEROSIS MÚLTIPLE, VITAMINA B12 Y FOLATOS.....	43
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	45
4. HIPÓTESIS.....	45

5. OBJETIVOS.....	46
■ OBJETIVO GENERAL:	46
■ OBJETIVOS PARTICULARES:	46
6. MATERIALES Y MÉTODOS	47
■ CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA E HISTORIA CLÍNICA DE LA POBLACIÓN LOCAL DIAGNOSTICADOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE.	47
■ EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN COGNITIVA DE LA POBLACIÓN LOCAL DIAGNOSTICADA CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE.	47
■ DETERMINACIÓN DE LOS VALORES SÉRICOS DE VITAMINA B12 Y FOLATOS EN POBLACIÓN LOCAL DIAGNOSTICADA CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE.	48
■ EVALUACIÓN DE RESONANCIA MAGNÉTICA POR IMAGEN Y ESCALA GLOBAL DE DISCAPACIDAD	48
■ ANÁLISIS DE RESULTADOS	49
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	50
■ CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN.	50
■ EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA DE LA POBLACIÓN.	53
■ DETERIORO COGNITIVO	60
7.3.1 Dominios afectados	64
■ CUANTIFICACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE VITAMINA B12.....	74
■ CUANTIFICACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FOLATOS.	76
■ RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE VITAMINAS Y EL DESEMPEÑO COGNITIVO	78
8. CONCLUSIONES	94
9. REFERENCIAS	95
10. ANEXOS	127
■ ANEXO 1	127
■ ANEXO 2.....	128
■ ANEXO 3.....	132
■ ANEXO 4.....	137
■ ANEXO 5.....	138
■ ANEXO 6.....	139

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos inmunopatológicos implicados en la EM (Tomado de Quintana y cols., 2014).....	30
Figura 2. Reacciones en las que se involucre la vitamina B12. Editado de Jordan y cols., 2018.	34
Figura 3.Ciclo de la metionina	38
Figura 4. Mecanismos de neurotoxicidad causados por hiperhomocisteinemia (Modificado de Bottiglieri, 2005).	44
Figura 5. Comorbilidades psiquiátricas en pacientes con EM.	54
Figura 6. Trastornos psiquiátricos detectados en la población con esclerosis múltiple..	56
Figura 7. Trastornos psiquiátricos manifestados por los pacientes, posterior al diagnóstico de EM.....	57
Figura 8. Puntuación de las pruebas examen mínimo del estado mental (MMSE) y determinación cognitiva de Montreal (MoCA). La línea (-) indica el punto de corte de la prueba MMSE y la línea punteada indica el punto de corte para la prueba MoCA. Se utilizó la prueba U de Mann Whitney para comparar las puntuaciones de las pruebas cognitivas. Se encontró diferencia significativa con la prueba MoCA ($p<0.0001$).	62
Figura 9. Puntuación de las pruebas examen mínimo del estado mental (MMSE) y determinación cognitiva de Montreal (MoCA) divididos por sexo. La línea punteada en ambos gráficos indica el punto de corte de deterioro cognitivo. Se utilizó la prueba U de Mann Whitney para comparar las puntuaciones de las pruebas cognitivas por sexo. En ambas pruebas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los puntajes entre hombres y mujeres ($p>0.05$).	63
Figura 10. Dominios de mayor afectación en las pruebas MMSE y MoCA.	65
Figura 11. a) Lesiones de mayor frecuencia en la esclerosis múltiple. b) Lesiones presentadas en los pacientes en la RMI. c) Actividad de las lesiones.	69

Figura 12. Puntuaciones obtenidas en la escala de discapacidad global expandida (EDSS).	73
Figura 13. Comparación entre las puntuaciones de las pruebas cognitivas MMSE y MoCA con las puntuaciones del EDSS. Se utilizó la correlación de Spearman entre la puntuación de la escala de discapacidad con las pruebas cognitivas. Hubo correlación significativa con la prueba MoCA ($p=0.0106$).	74
Figura 14. Comparación entre la concentración sérica de vitamina B12 entre hombres y mujeres. Se utilizó la prueba U de Mann Whitney para comparar las concentraciones séricas de vitamina B12 entre hombres y mujeres. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p>0.05$).	76
Figura 15. Comparación de la concentración sérica de folatos entre hombres y mujeres. Se utilizó la prueba U de Mann Whitney para comparar las concentraciones séricas de folatos entre hombres y mujeres. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p>0.05$).	78
Figura 16. Correlación entre la concentración séricas de vitamina B12 y folatos con la función cognitiva. Se utilizó la correlación de Spearman entre las concentraciones de vitamina B12 y folatos con las puntuaciones de las pruebas MMSE y MoCA. No hubo correlación significativa en ninguno de los grupos ($p>0.05$).	79
Figura 17. Correlación entre las concentraciones séricas de vitamina B12 y los dominios de la prueba MoCA. Se utilizó la correlación de Spearman entre las concentraciones de vitamina B12 con las puntuaciones de los dominios de la prueba MoCA. No hubo correlaciones significativas.	81
Figura 18. Correlación entre las concentraciones séricas de folatos y los dominios de la prueba MoCA. Se utilizó la correlación de Spearman entre las concentraciones de folatos con las puntuaciones de los dominios de la prueba MoCA. No hubo correlaciones significativas.	83
Figura 19. Correlación entre las concentraciones séricas de vitamina B12 y folatos con la función cognitiva en hombres. Se utilizó la correlación de Spearman entre las	

concentraciones de vitamina B12 y folatos con las puntuaciones de las pruebas MMSE y MoCA en hombres. Hubo correlación significativa con folatos y MoCA ($p=0.0060$).....84

Figura 20. Correlación entre las concentraciones séricas de vitamina B12 y los dominios de la prueba MoCA en hombres. Se utilizó la correlación de Spearman entre las concentraciones de folatos con las puntuaciones de los dominios de la prueba MoCA. No hubo correlaciones significativas.....86

Figura 21. Correlación entre las concentraciones séricas de folatos y los dominios de la prueba MoCA en hombres. Se utilizó la correlación de Spearman entre las concentraciones de folatos con las puntuaciones de los dominios de la prueba MoCA. Hubo correlación significativa en el dominio denominación ($p<0.0001$).....88

Figura 22. Correlación entre las concentraciones séricas de vitamina B12 y folatos con la función cognitiva en mujeres. Se utilizó la correlación de Spearman entre las concentraciones de vitamina B12 y folatos con las puntuaciones de las pruebas MMSE y MoCA en mujeres. Hubo correlación significativa con folatos y MMSE ($p=0.0492$).89

Figura 23. Correlación entre las concentraciones séricas de vitamina B12 y los dominios de la prueba MoCA en mujeres. Se utilizó la correlación de Spearman entre las concentraciones de vitamina B12 con las puntuaciones de los dominios de la prueba MoCA. Hubo correlación significativa en los dominios denominación ($p=0.0364$) y orientación ($p<0.0001$).91

Figura 24. Correlación entre las concentraciones séricas de folatos y los dominios de la prueba MoCA en mujeres. Se utilizó la correlación de Spearman para analizar las correlaciones entre las concentraciones de folatos y las puntuaciones de los dominios de la prueba MoCA. Hubo correlación significativa de los folatos con los dominios abstracción ($p=0.0182$) y orientación ($p<0.0001$).....93

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Herramientas de diagnóstico en la EM.....24

Tabla 2. Características socio-demográficas de la población51

1. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple en los últimos años ha tenido un aumento en su prevalencia de 2.1 millones en el 2008 a 2.3 millones en el 2013. Tan solo en nuestro país la prevalencia es de 11 a 20 por cada 100,000 habitantes, es decir aproximadamente 20,000 personas (Cuevas-García, 2017). En el estado de Querétaro se ha observado que afecta a 550 personas, tanto del sector público como privado. Sin embargo, estas cifras están subestimadas dado que aún la población desconoce cuáles son los síntomas que acompañan la enfermedad.

Es una enfermedad autoinmune debido a que las células T reconocen fragmentos de mielina del propio organismo como antígenos, éstos inducen la activación del sistema inmune ocasionando daño tisular agudo que contribuye al desarrollo de lesiones en el sistema nervioso central (SNC). Es la respuesta inflamatoria la que provoca la desmielinización y el subsecuente daño axonal (Cuevas-García, 2017).

Aún se desconoce la etiología de la enfermedad; sin embargo, hay varias hipótesis como la presencia de infecciones recurrentes, el tabaco, el embarazo, la deficiencia de vitamina D, factores genéticos como determinados polimorfismos que pudieran favorecer la aparición de la enfermedad (Goodin, 2014). La hipótesis más aceptada hasta el momento es la combinación de factores ambientales y la respuesta del sistema inmune ante ellos (Goodin, 2014).

Uno de los múltiples síntomas que pueden llegar a presentar los pacientes es el deterioro cognitivo (DC), el cual se ha considerado como un síntoma “invisible” en los pacientes dado que son los síntomas físicos los de mayor relevancia en la enfermedad. Se ha observado que el 40-60% de los pacientes presentan DC en las primeras etapas de la enfermedad (Ahmadi y cols., 2015). El DC es un síndrome clínico caracterizado por la pérdida de funciones mentales como atención, memoria, orientación, fluidez verbal, cálculo matemático, procesamiento visual-espacial, entre otros. Este se divide en leve, moderado y severo, este último se conoce como trastorno neurocognitivo mayor (Guía de Práctica Clínica, 2012).

Algunos de los factores que pueden ocasionar el desarrollo de DC son la edad, antecedentes familiares, abuso de sustancias, enfermedades psiquiátricas, Parkinson,

deficiencia de vitamina D, alteraciones en las concentraciones de hormonas tiroideas, deficiencia de vitamina B12 y en los últimos años se ha observado que la EM también puede ocasionar su desarrollo (Guía de Práctica Clínica, 2012; Hoon Moon, 2016).

Tanto la vitamina B12 como los folatos son de gran importancia en el metabolismo celular dado que participan en el metabolismo de transferencia de un carbono. Son las únicas vitaminas que dependen una de otra para llevar a cabo sus funciones. La manera en la que se obtienen es a través de la ingesta de alimentos: la vitamina B12 se obtiene a través de productos de origen animal; los folatos se obtienen a partir de alimentos de hoja verde. El consumo inadecuado, la falla en la liberación de las vitaminas del alimento y la falla en la absorción, pueden ocasionar deficiencias y como consecuencias clínicas el desarrollo de anemia megaloblástica, anemia perniciosa, confusión, depresión, pérdida del equilibrio, entumecimiento de extremidades.

Los pacientes con EM pueden llegar a presentar anemia perniciosa por la deficiencia de vitamina B12 debido a que las células del sistema inmune pueden dañar las células parietales presentes en el estómago encargadas de producir el factor intrínseco (FI) necesario para la absorción de vitamina B12. Esta deficiencia ocasiona que en el ciclo de la metionina no se lleve a cabo correctamente la transferencia de un carbono dando lugar a deficiencias en la producción de la S-adenosilmetionina (SAM), necesaria para la metilación de la proteína básica de mielina (PBM). La hipometilación de esta proteína da lugar a una vaina de mielina inestable y la interrupción de la remielinización en las áreas afectadas por la EM (Moghaddasi y cols., 2013).

El objetivo de este trabajo fue determinar si la población queretana con EM padecía de DC y si tenía alguna relación con la concentración de vitamina B12 y folatos.

2. ANTECEDENTES

■ Deterioro cognitivo.

2.1.1 Definición.

El deterioro cognitivo se define como un síndrome clínico caracterizado por la pérdida o deterioro de algunas funciones mentales como memoria, orientación, cálculo, comprensión, juicio, lenguaje, reconocimiento visual, conducta y personalidad (Ross, 2002). Se ha establecido como un estado intermedio entre un nivel normal de cognición y el trastorno neurocognitivo mayor (mejor conocido como demencia) (Roberts, 2013). Los términos deterioro cognitivo y trastorno neurocognitivo mayor, aunque parecen conceptos similares, se diferencian en el grado de afectación en la alteración de la funcionalidad. Dentro del deterioro cognitivo se puede diferenciar el grado de afectación en el paciente, por ejemplo, actualmente se emplea el término deterioro cognitivo leve, el cual se refiere a los individuos que presentan alteraciones cognitivas leves en las pruebas clinimétricas, principalmente en la memoria, pero no reúnen los criterios para el diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor (Guía de Práctica Clínica, 2012).

2.1.2 Clasificación

El deterioro cognitivo leve se clasifica de acuerdo con la alteración o no de la memoria acompañada de otro dominio cognitivo:

1. Deterioro cognitivo amnésico de dominio único.
2. Deterioro cognitivo amnésico de múltiples dominios.
3. Deterioro cognitivo no amnésico de dominio único.
4. Deterioro cognitivo no amnésico de múltiples dominios.

El número de dominios afectados, así como también el fenotipo amnésico/no-amnésico, ayuda a comprender la gravedad de la misma enfermedad y la probabilidad de progresión hacia trastorno neurocognitivo mayor. Aquellas personas que presentan afectación en varios dominios pueden tener una mayor probabilidad de padecer trastorno neurocognitivo mayor (Roberts, 2013).

El término DC fue introducido inicialmente por Reisberg y Ferris; sin embargo, fue Petersen y colaboradores los que realizaron la caracterización actualmente empleada (Reisberg y Ferris, 1988; Petersen y cols., 1999). La Asociación Americana de Psiquiatría recientemente publicó nuevos criterios para demencia en el DSM-V, en este se engloba el término trastorno neurocognitivo menor y mayor. El término DC quedó englobado como trastorno neurocognitivo menor (American Psychiatric Association, 2013). La principal diferencia entre el concepto de DC y el trastorno neurocognitivo menor es que este último engloba el deterioro producido por cualquier etiología e intervalo de edad (Palau y cols., 2015).

2.1.3 Epidemiología

La prevalencia del deterioro cognitivo en sujetos mayores a 80 años es del 40%, dicho deterioro tiene un gran impacto tanto en el aspecto económico como en la calidad de vida de la persona que la padece (Yaffe y cols., 2011). Sin embargo, es complicado determinar la prevalencia y la incidencia de la enfermedad debido a las variaciones en los resultados de diferentes estudios. Los criterios que se emplean en cada estudio varían en el tamaño de la muestra, los criterios para el diagnóstico de deterioro cognitivo, diferencias en el puntaje máximo en pruebas cognitivas y en la duración del seguimiento de los puntos finales (Roberts, 2013). La mayoría de los estudios muestran tasas por cada 1000 personas por año, mientras que otros muestran el porcentaje de individuos que ha progresado de deterioro cognitivo a cognición normal, por lo que esto complica la comparación entre estudios (Roberts, 2013).

En Latinoamérica se han reportado tasas de prevalencia que oscilan entre 3-6% como: Uruguay (4.03%), Chile (5.96%) y Brasil (3.42%) (Herrera y cols., 1997; Ketzoian y cols., 1997; Quiroga, 1997). Hasta el momento no hay suficientes estudios que determinen la prevalencia del deterioro cognitivo en la población mexicana. Un estudio realizado en 2007 por Mejía-Arango y colaboradores señala que, en una población de 4183 sujetos adultos de 65 años, el 7% presentaban deterioro cognitivo (Mejía-Arango y cols., 2007). En otro estudio realizado en la Ciudad de México, la prevalencia fue de 4.7%, mientras que en un estudio realizado en Jalisco se reportó una prevalencia de 3.3 por cada mil habitantes (Gutiérrez y cols., 2001; Navarrete & Rodríguez-Leyva, 2003; Juárez-Cedillo y cols., 2012)

Al existir tanta variabilidad en las tasas de prevalencia, incidencia y progresión de la enfermedad, debido a que el deterioro cognitivo no es homogéneo entre los individuos, es importante desarrollar criterios estandarizados para el diagnóstico de la enfermedad que sean altamente confiables, rentables y de fácil manejo (Roberts, 2013)

La prevención del deterioro cognitivo es un tema que ha adquirido importancia, principalmente en la población de la tercera edad. Algunos estudios epidemiológicos mencionan que la dieta, el ejercicio físico, la actividad mental, control de los factores de riesgo cardiovascular, pueden reducir el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo. Además de algunos suplementos como las estatinas y la vitamina E (Andrade y Radhakrishnan, 2009; Roberts, 2013)

Es importante llevar a cabo una detección temprana para el tratamiento oportuno del DC, es por esto que se recomienda llevar a cabo pruebas de escrutinio y una valoración integral con una historia clínica completa, para obtener un diagnóstico fidedigno.

2.1.4 Diagnóstico

Los criterios para la detección de deterioro cognitivo que han causado mayor impacto y mayor seguimiento son los establecidos por Petersen y colaboradores, los cuales son:

1. Referido por un tercero.
2. Evaluado por pruebas clinimétricas.
3. Sin alteraciones en las actividades cotidianas.
4. Sin criterios clínicos para trastorno neurocognitivo mayor de acuerdo con el DSMIV o CIE10 (Petersen y cols., 2009)

Actualmente, si se sospecha que la persona presenta deterioro cognitivo, la prueba Mini Examen del Estado Mental (MMSE, por sus siglas en inglés) puede emplearse como una prueba inicial. La aplicación lleva menos de 10 min e identifica trastornos de la memoria y el deterioro cognitivo. Es importante que el resultado sea controlado por la escolaridad de los pacientes. Con una media para normalidad de 24 puntos o más para individuos con 5 a 8 años de escolaridad y de 22 puntos para los que tienen de 0 a 4 años de escolaridad. Esta prueba es útil para sospechar si hay deterioro

cognitivo, sin embargo, no es un diagnóstico definitivo. Se deben realizar más pruebas en el individuo para determinar el diagnóstico (Guía de Práctica Clínica, 2012). La desventaja de emplear la prueba MMSE es su intervalo de rendimiento dinámico limitado para individuos normales, lo que puede aumentar la probabilidad de que la puntuación de personas en etapa pre-demencia se encuentre dentro del intervalo normal. Su baja sensibilidad para determinar el deterioro cognitivo leve ha sido bien descrita y esto es debido a la falta de complejidad y de ítems de función ejecutiva (Spencer y cols., 2013). En los últimos años se ha empleado la determinación cognitiva de Montreal (MoCA, por sus siglas en inglés), esta prueba incluye función ejecutiva, lenguaje de alto nivel, procesamiento visual-espacial. El contenido más difícil en la prueba MoCA puede aumentar su sensibilidad en la detección de síntomas tempranos cuando el puntaje máximo para deterioro cognitivo es 30 (Nasreddine y cols., 2005).

Además de las pruebas antes mencionadas para llevar a cabo un diagnóstico completo, es común el uso de técnicas de imagen para determinar alguna anormalidad en la estructura del cerebro (resonancia magnética), la acumulación de la proteína β -amiloide *in vivo*, empleando la tomografía de emisión de positrones 11C-Pittsburgh Compuesto-b (PiB-PET, por sus siglas en inglés); la densidad plaquetaria empleando Florbetapir B18, y el uso de fluorodeoxiglucosa (FDG) para determinar el hipermetabolismo cerebral, han aportado grandes avances en cuanto al entendimiento del diagnóstico y pronóstico en el avance del deterioro cognitivo (Hanssomy cols., 2008; Jagust y cols., 2008; Wolk y cols., 2009; Roberts, 2013).

En los pacientes que presentan síntomas depresivos, el médico debe realizar una evaluación del estado cognitivo y el estado de ánimo con escalas como la de Hamilton (Butters y cols., 2008; Panza y cols., 2010; Guía de Práctica Clínica, 2012).

Los factores de riesgo que pueden desencadenar el deterioro cognitivo son edad avanzada, antecedentes familiares, trauma craneoencefálico con pérdida de conciencia, alteraciones en vasos sanguíneos, diabetes mellitus, depresión, esquizofrenia, psicosis, infecciones del sistema nervioso, abuso de sustancias, evento vascular cerebral, delirio post-operatorio, cardiopatía isquémica, arterioesclerosis, algunos tipos de cáncer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple (Guía de Práctica Clínica, 2012).

Esclerosis múltiple

2.2.1 Definición

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica inflamatoria del sistema nervioso central (SNC), se caracteriza por la presencia de lesiones focales de sustancia blanca desmielinizada. Estas lesiones muestran una alteración de la barrera hematoencefálica (BHE), inflamación, pérdida de oligodendrocitos, gliosis reactiva y degeneración neuronal/axonal, ocasionando discapacidad neurológica (Frohman y cols., 2006; Lassma y Brück, 2007; Trapp y Stys, 2009 Popescu y Lucchinetti, 2012; Quintana y cols., 2014). La naturaleza inflamatoria del proceso de la enfermedad se refleja en el aumento en la concentración de proteínas mononucleares y la fracción de inmunoglobulina gamma (IgG), las cuales se encuentran en el líquido cefalorraquídeo de los individuos, principalmente durante los ataques agudos (Compston y cols., 2006). Se considera que la enfermedad es autoinmune debido a que las células T reconocen como antígenos fragmentos de mielina del propio organismo, inducen la activación del sistema inmune ocasionando daño tisular agudo que contribuye al desarrollo de lesiones en el SNC. Es la respuesta inflamatoria la que provoca la desmielinización y el subsecuente daño axonal (Cuevas-García, 2017).

La EM no solo causa una discapacidad severa crónica, además causa dolor, deterioro cognitivo y mortalidad prematura, generando gastos socioeconómicos significativos en el diagnóstico de la enfermedad, los medicamentos y los cuidados a largo plazo (Rivera y cols., 2014).

2.2.2 Clasificación

La enfermedad se clasifica en cinco tipos clínicos:

- Síndrome clínico aislado (SCA), es un primer episodio neurológico causado por la desmielinización en el SNC. El brote es característico de la EM; sin embargo, no cubre los criterios para el diagnóstico de EM. Las personas que lo padecen pueden o no desarrollar EM. Si se llega a presentar un segundo brote con lesiones en la resonancia magnética por imagen (RMI) la persona puede desarrollar EM (National Multiple Sclerosis Society, 2018).

- Recurrente remitente (EMRR), la cual representa el 85% de los casos. Se caracteriza por recaídas y lapsos de estabilidad (Martínez-Altarriba y cols., 2015).
- Secundaria progresiva (EMSP), se caracteriza por iniciar con recaídas y lapsos de estabilidad; sin embargo, en algún punto de la enfermedad los brotes son más frecuentes y duraderos. El 30 al 50% de los pacientes que sufren la forma recurrente-remitente de la EM, desarrollan la forma secundaria progresiva (Martínez-Altarriba y cols., 2015).
- Primaria progresiva (EMPP), no se presentan brotes neurológicos, el comienzo es lento, pero con un empeoramiento constante de síntomas y discapacidad. Aproximadamente el 10% de los pacientes son diagnosticados con este tipo (Asociación Española de Esclerosis Múltiple, 2015)
- Primaria recurrente (EMPR), es la forma menos común, solo se da en el 5% de los casos. Se caracteriza por una progresión constante, sin remisiones desde el inicio con superposición de brotes con o sin recuperación completa (Asociación Española de Esclerosis Múltiple, 2015).

Se calcula que en Latinoamérica el 65.5% de los casos corresponde a EMRR, 21.5% a EMSP y el 13% a EMPP y EMPR (Correale y cols., 2014).

2.2.3 Epidemiología

La incidencia de la enfermedad ha aumentado alrededor del mundo. Se estima que hubo un incremento de 2.1 millones (2008) a 2.3 millones (2013). La prevalencia de la enfermedad fue de 30 (2008) a 33 (2013) por cada 100,000 habitantes (Multiple Sclerosis International Federation, 2013). De acuerdo a diferentes estudios, se ha mostrado que la enfermedad afecta dos a tres veces más a mujeres que a hombres, excepto en personas con el diagnóstico de esclerosis múltiple primaria progresiva, en donde no hay preponderancia de género (Goodin, 2014). La prevalencia de la enfermedad en el norte de América y Europa es de 0.1-0.2% de la población, es decir de 100 a 200 por cada 100,000 habitantes y la incidencia es de 5 a 6 por cada 100,000 habitantes por año (Wynn y cols., 1990).

En México, de acuerdo con publicaciones hospitalarias y poblacionales, se muestra un incremento en la prevalencia de la enfermedad. Al norte de México se

presentan 13 casos por cada 100,000 habitantes; sin embargo, esta cifra se encuentra subestimada (Corona y Flores, 2009). A lo largo del país se ha observado que la prevalencia de la enfermedad es de 11 a 20 por cada 100,000 habitantes, lo que representa a más de 20,000 pacientes en todo el país (Cuevas-García, 2017). De acuerdo a fuentes no oficiales en el estado de Querétaro la enfermedad afecta a 550 personas, tanto del sector público como privado (El Universal Querétaro, 2018).

Generalmente la enfermedad es clínica entre los 15 y 45 años, aunque puede comenzar antes o después. En algunos casos, la enfermedad puede presentarse en el primer año de vida; mientras que en otros los síntomas aparecen en los 60 o 70 años. En el 0.1% de los casos la enfermedad es asintomática, por lo que se ha considerado el término “EM benigna” (Goodin, 2014).

Esta enfermedad es de intervalos impredecibles, debido a que los pacientes pueden tener “ataques agudos” o “transitorios” ya sea en días o meses. Estos episodios inflamatorios ocasionan daños en las vainas de mielina que rodean los nervios axonales, a los oligodendrocitos y en ocasiones a las células nerviosas y los procesos neuronales (Goodin, 2014).

La etiología de la enfermedad aún es desconocida; sin embargo, se han identificado varios factores relacionados con el desarrollo de EM, como el origen étnico, debido a que es más frecuente en población caucásica; el tabaquismo, la exposición recurrente a agentes infecciosos como el virus de Epstein-Barr, la deficiencia de vitamina D (moduladora de la diferenciación de linfocitos T), la latitud y asociaciones genéticas, entre otras (Ascherio y cols., 2010; Levin y cols., 2010; Goodin, 2014; Bertado-Cortés y cols., 2016).

Entre las asociaciones genéticas que podrían considerarse como factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad se han identificado más de 100 variables conocidas como polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés), asociadas a la patología (Cepok y cols., 2005). Por ejemplo, se han asociado los alelos del sistema del antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés) clase II, parte del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés): *DRB1*1501*, *DRB1*0301* y *DRB1*1303*, como factor importante para el desarrollo de la EM; mientras que el alelo

A2 del HLA clase I se ha asociado con un menor riesgo de padecer EM (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, and the Wellcome Trust Case Control Consortium 2, 2011).

Por lo tanto, el riesgo para padecer EM se debe tanto a los genes que se encargan de la regulación del sistema inmune adaptativo como a la interacción del individuo con el medio ambiente (Hemmer y cols., 2015).

2.2.4 Diagnóstico

Como ya se ha abordado previamente, la EM es una enfermedad que ocasiona un gran número de síntomas en los pacientes, por lo que hasta el momento no hay un síntoma físico o alguna prueba de laboratorio que pueda determinar si una persona padece EM. Se han empleado un gran número de estrategias para determinar si una persona cubre los criterios de diagnóstico de EM o si hay alguna otra posible causa de sus síntomas. Las estrategias que se siguen son un exhaustivo historial clínico, exámenes neurológicos y los resultados de diferentes pruebas como la resonancia magnética por imagen (RMI), potenciales evocados (PE) y análisis de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (National Multiple Sclerosis Society, 2018)

Los criterios que se siguen para el diagnóstico de la EM son los siguientes:

- Evidencia de daño en al menos 2 áreas separadas en el SNC, incluyendo el cerebro, médula espinal y nervio óptico.
- El daño ocurrió en diferentes momentos.
- Descartar otros posibles diagnósticos.

Los criterios de McDonald (Anexo 1), publicados en 2017 por el Panel Internacional sobre el Diagnóstico de la Esclerosis Múltiple incluyen pautas específicas para el uso de la RMI y los análisis de líquido cefalorraquídeo para acelerar el proceso de diagnóstico. La RMI se puede emplear para buscar si hay una segunda área de daño en una persona que solo ha experimentado un solo brote (síntoma neurológico exacerbado o recaída) de los síntomas que se presentan en la EM, esto para detectar síndrome clínico aislado (SCA) (National Multiple Sclerosis Society, 2018).

El médico debe de realizar varias pruebas para evaluar las funciones mentales, emocionales y de lenguaje, movimiento y coordinación, equilibrio, visión y de los órganos sensitivos. En la mayoría de los casos el historial clínico y el examen neurológico proporcionan suficiente evidencia para cumplir con los criterios de diagnóstico. Aunque aún no se conocen pruebas de laboratorio definitivas para la EM, éstas pueden ayudar a descartar otras enfermedades que causan síntomas similares como la enfermedad de Lyme, un grupo de enfermedades conocidas como vasculares del colágeno, algunas enfermedades hereditarias y el SIDA (National Multiple Sclerosis Society, 2018). En la tabla 1 se muestran las diferentes herramientas que se emplean para llevar a cabo el diagnóstico de EM (National Multiple Sclerosis Society, 2018).

Tabla 1. Herramientas de diagnóstico en la EM

Técnica	Características
Resonancia magnética por imagen (RMI)	<ul style="list-style-type: none"> • La técnica emplea campos magnéticos y ondas de radio para medir el contenido de agua en los tejidos del cuerpo. La capa de mielina, que protege las fibras de las células nerviosas se compone de ácidos grasos por lo que repelen el agua. En las áreas donde la mielina ha sido dañada por la EM, los ácidos grasos están ausentes, por lo que esta área contiene más agua y aparece en una exploración de RMI como una mancha blanca brillante o como un área oscura, dependiendo de la exploración que se utilice. • Una resonancia magnética del tipo T1 potenciada con gadolinio brinda información sobre la actividad de la enfermedad al resaltar áreas de inflamación activa; muestran áreas oscuras las cuales indican áreas de daño nervioso permanente. Las imágenes potenciadas en T2 brindan información sobre la carga de la enfermedad o la carga de la lesión, es decir la cantidad total del área de la lesión, tanto antigua como nueva. • La RMI es una herramienta útil en detectar la desmielinización en el SNC lo cual ayuda al diagnóstico de EM y al seguimiento de la evolución de los pacientes en su tratamiento. Sin embargo, aproximadamente el 5% de la población con EM definida, inicialmente no muestra lesiones en la RMI al momento del diagnóstico.
Análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR)	<ul style="list-style-type: none"> • El LCR es un líquido transparente e incoloro que “baña” al cerebro y a la médula espinal. Analizar el LCR puede ser útil para el diagnóstico de enfermedades del sistema nervioso como la EM. La muestra de LCR se obtiene a través de una punción lumbar o espinal, generalmente con la persona acostada de lado. • Los pacientes con EM presentan en el LCR: concentraciones elevadas de anticuerpos inmunoglobulina gamma (IgG), un grupo específico de proteínas (bandas oligoclonales) y en ocasiones se encuentran proteínas producto de la degradación de la mielina. Esto indica una respuesta inmune alterada en el SNC, lo que indica que el cuerpo está produciendo una respuesta inmune contra la persona. • Este análisis no es específico dado que se encuentran respuestas inmunes alteradas en el LCR en otras enfermedades. De hecho, entre el 5-10% de los pacientes con EM nunca muestran anomalías en el LCR.
Potenciales evocados (PE)	<ul style="list-style-type: none"> • Esta prueba mide la actividad eléctrica del cerebro en respuesta a la estimulación de vías sensoriales específicas. La prueba puede detectar la desaceleración de la conducción eléctrica causada por alguna lesión (como desmielinización) a lo largo de estas vías, incluso cuando el cambio es demasiado sutil para ser notado por la persona o para aparecer en un examen neurológico. • Debido a que el diagnóstico de EM requiere evidencia de desmielinización en dos áreas distintas en el SNC, las pruebas de PE se emplearon previamente para ayudar a confirmar el diagnóstico y permitir al médico identificar un segundo evento desmielinizante que no causó síntomas clínicos o no fue aparente. • Sin embargo, otras condiciones pueden dar resultados anormales en la prueba de PE. De hecho esta prueba fue eliminada como parte de los criterios de McDonald y solo se considera a la RMN y el análisis de LCR para confirmación de diagnóstico de EM

2.2.5 Mecanismos inmunopatológicos

El SNC posee sus propias células inmunes, las microglías. Estas células se encargan de secretar mediadores y presentar antígenos al extender sus procesos apendiculares lejos del cuerpo celular, lo que les permite detectar cambios en las células adyacentes (Nimmerjahn, Kirchhoff, & Helmchen, 2005). En años anteriores se proponía que dentro del SNC no había vigilancia inmune; sin embargo, se ha demostrado que se presenta transmigración de las células T por la BHE y activación de la microglía en la regulación inmunológica. La interacción entre estas células es de gran importancia; sin embargo, aún no se conocen los mecanismos (Cuevas-García, 2017).

Existen teorías que sugieren que la EM es inducida por un efecto secundario “no esperado” de la respuesta del sistema inmune sistémico contra antígenos externos debido al mimetismo molecular. Este mimetismo sugiere que los antígenos externos presentan una homología estructural con los antígenos “propios” y esto puede inducir la autoinmunidad dentro del SNC. Otra de las teorías es la activación no participativa, la cual menciona que la respuesta inmunológica sistémica contra antígenos externos conlleva la respuesta inmune contra antígenos “propios”. Los receptores duales de las células T (TCR, por sus siglas en inglés), son capaces de reconocer a un antígeno externo de uno “propio” por el segundo receptor TCR (Cuevas-García, 2017).

Son varias las células que se activan en el proceso de autoinmunidad de la EM, por ejemplo, de las células T CD4+, participan activamente las Th1 y Th17. Fisiológicamente, las células Th1 se diferencian en presencia de la interleucina 12 (IL-12) y se encargan de la producción de interferón gamma, entre otras moléculas efectoras. Mientras que las células Th17 se diferencian ante la presencia del factor de crecimiento transformante β (TGF β 1, por sus siglas en inglés), IL-6, IL-21 o IL-23 y se encarga de la producción de IL-17 y otras moléculas efectoras (Szabo y cols., 2003; Korn y cols., 2009; Miossec y cols., 2009). Se ha observado que estas células contribuyen en la patología de la EM a través de diferentes mecanismos moleculares. Estas promueven la activación de la microglía a través de la producción del factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF, por sus siglas en inglés), lo que da lugar a mecanismos neurodegenerativos (Ponomarev y cols., 2007; Codarri y cols., 2011). Además, se ha observado que las células Th17 producen podoplanina, la cual promueve en el SNC la

formación de nódulos linfáticos terciarios, en donde se establecen y diferencian células productoras de anticuerpos (Peters y cols., 2011).

Por su parte, las células T CD8+ se ha observado que son de 3 a 10 veces más abundantes en comparación con las células CD4+ en las placas inflamadas del SNC. De manera fisiológica, estas células interactúan con células que expresan el complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC I, por sus siglas en inglés), es decir en las células nucleadas, formando una sinapsis estable a través de las moléculas de adhesión: las integrinas antígeno de función linfocitaria-1 (LFA-1, por sus siglas en inglés) y las moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) (Melzer y cols., 2009). Son conocidas por su función citotóxica a través de dos mecanismos (Giuliani y cols., 2003):

- Por la secreción de gránulos líticos, los cuales contienen perforina y granenzimas. Estas pueden provocar la ruptura de la membrana celular o apoptosis.
- Por la interacción del ligando Fas (FasL) con su receptor en las neuronas.

Dependiendo de la intensidad en la interacción entre el MHC y los receptores TCR es la respuesta citotóxica que se presentará. Sin embargo, en la EM es probable que ambos mecanismos contribuyan a los efectos patogénicos de la enfermedad (Ponomarev y cols., 2007).

Se ha correlacionado el daño axonal con el número de células CD8+, microglía y macrófagos (Bitsch y cols., 2000). Además, las células CD8+ se localizan y expanden tanto en las lesiones perivasculares del SNC como en el parénquima (Babbe y cols., 2000). En cuanto a la parte de neuroinflamación, las células CD8+ producen el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e IFN γ . El primero altera tanto la estructura como la función de la membrana neuronal, provocando la alteración funcional de las neuronas e induciendo apoptosis. El segundo se encarga de modular la actividad del receptor AMPA GluR1, incrementando la muerte neuronal por excitotoxicidad (Mizuno y cols., 2008). Otro de los mecanismos a través del cual participan las células CD8+ es por la producción de IL-17 (Cuevas-García, 2017).

Las células B participan en la patogenia de la enfermedad a través de la producción de linfoquinas, TNF- α y su capacidad de actuar como células presentadoras

de antígeno para la activación de células T (Cuevas-García, 2017). Se han detectado anticuerpos contra epítopes de la proteína de mielina en los pacientes con EM, esta patogenicidad se ha demostrado experimentalmente (Aslam y cols., 2010) (Chan y cols., 2010).

Como se ha descrito previamente, se sabe que el 10% de las células residentes en el SNC corresponde a la microglía y a los macrófagos (Goldmann y Prinz, 2013). Fisiológicamente la microglía se encarga de la eliminación de desechos celulares y la detección de patógenos en el SNC. Cuando se presentan lesiones, daño o infecciones, su morfología cambia a un aspecto ameboide. Dependiendo del estímulo, se determina el fenotipo funcional de la microglía una vez que se activa, ya sea: proinflamatorio (fenotipo M1) o antiinflamatorio (fenotipo M2). Dichos fenotipos tienen diferentes vías transcripcionales específicas (Peterson y cols., 2001; Mantovani y cols., 2013)

Tanto la microglía como los macrófagos son activados por citocinas producidas por células T y por residuos en la degradación de la mielina. Se ha observado que en etapas tempranas de la enfermedad se pueden identificar en las lesiones a grupos de microglía activada y macrófagos periféricos. (Hanisch, 2002; Diestel y cols., 2003; Singh y cols., 2013).

La producción de determinadas citocinas, quimiocinas y metabolitos, resultan en la activación de la microglía y macrófagos. Por ejemplo, la quimiocina CCL-2, producida por la microglía activada, altera la integridad de la BHE atrayendo macrófagos periféricos al SNC. Una vez reclutados, pueden adquirir el fenotipo proinflamatorio y producir las citocinas IL-12 e IL-23. Estas citocinas contribuyen a la diferenciación de las células Th1 y Th17, respectivamente. Se ha observado que tanto la microglía como los macrófagos poseen moléculas del tipo MHC I y MHC II, además de moléculas co-estimuladoras CD40, CD80 y CD86, lo que permite reactivar a las células T y promover la diferenciación de las células Th1 y Th17 en el SNC (Cuevas-García, 2017).

La producción de moléculas neurotóxicas directas por la microglía y los macrófagos, favorecen la patogenia de la enfermedad. El TNF- α ocasiona muerte celular por apoptosis actuando de manera autocrina para promover la secreción de glutamato, de esta manera se incrementa la muerte neuronal por excitotoxicidad (Sonofriew, 2010).

Por otro lado la IL-1 β induce la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y óxido nítrico (ON), favoreciendo la neurotoxicidad (Cuevas-García, 2017).

Otro tipo de células que se encuentran involucradas en la patogenia de la EM son los astrocitos. Estos son los más abundantes en el SNC y se encargan de diversas funciones metabólicas como la protección de la BHE, mantener la homeostasis entre las neuronas y el espacio extracelular. Se ha observado que los astrocitos perivasculares presentan un daño importante en las lesiones activas de la enfermedad, lo cual sugiere la alteración en la BHE y la alteración en la función de los astrocitos (Janeway y cols., 2001; Brosnan y Raine, 2013).

En la EM los astrocitos son activados por citocinas y productos de degradación de la mielina, dando lugar a la producción de citocinas y quimiosinas que favorecen la respuesta inflamatoria en el SNC. Por ejemplo, los astrocitos producen la quimiocina CCL-2 que promueve la conglomeración de macrófagos y la producción de TNF α y por ende la apoptosis neuronal. Además, los astrocitos se encargan del aumento en la producción de ERO, óxido nítrico, glutamato y ATP en las lesiones de la EM, ocasionando la pérdida de neuronas y axones, por la interferencia de la actividad mitocondrial. La secreción de ATP se encuentra relacionada con la regulación de la respuesta inmune en microglía y células dendríticas. Mientras que la sobreproducción de glutamato extracelular da como resultado muerte neuronal por excitotoxicidad (Basso y cols., 2008; Mayo y cols., 2012). Además de esto, los astrocitos regulan la activación de otras células como los oligodendrocitos, las células T, microglía, macrófagos, células B, células dendríticas, células NK (Boulanger y Messier, 2014).

La teoría más aceptada sobre cómo inicia la enfermedad es por la activación periférica de la célula T autorreactiva contra un autoantígeno, el cual se presenta en un periodo de latencia de 10 a 20 años (Amit, 2005). Una vez que se activa la célula T autorreactiva, induce la activación de cascadas inflamatorias, alterando la permeabilidad de la BHE y el paso de leucocitos al SNC, lo que produce edema y favorece el daño en los axones. El autoanticuerpo se une a la proteína de la mielina: glucoproteína mielínica del oligodendrocito (GMO) y la proteína básica de mielina (PBM), ocasionando el proceso de desmielinización local que dará lugar al bloqueo del potencial de acción. Ambas

proteínas son específicas de los oligodendrocitos, por lo que se explica el por qué las células de Schwann del sistema nervioso periférico (SNP) no se ven afectadas (Cuevas-García, 2017).

Otra teoría también aceptada es que el aumento del estrés oxidativo altera la BHE, permitiendo el acceso de las células T, B y macrófagos en el SNC. Esta alteración en la membrana es la que permite el diagnóstico en los pacientes, dado que en la resonancia magnética se emplea el gadolinio como medio de contraste y este no es capaz de atravesar la BHE; sin embargo, si una parte del parénquima del SNC se tiñe, sugiere que la BHE se encuentra alterada y que existe inflamación aguda, lo que da lugar a la imagen característica en forma de anillo (Noseworthy y cols., 2000).

Una vez que ingresan las células T, B y macrófagos, se comienza con la secreción de citocinas y quimiosinas que darán lugar a la fagocitosis de la vaina de mielina y pueden dañar al axón. Estudios han demostrado que el estrés oxidante es un factor importante en la degradación de la vaina de mielina, dado que los oligodendrocitos son susceptibles a daño por las ERO, producidos por la microglía y los macrófagos. Además, se han encontrado altas concentraciones de nitritos y nitratos en el SNC en pacientes con EMRR. Por otra parte, los radicales superóxido se encuentran involucrados en la lipoperoxidación, lo cual afecta a lípidos y proteínas de la mielina. Sin embargo, existe un balance entre los mecanismos oxidantes y antioxidantes. La enzima glutatión peroxidasa se encarga de recolectar radicales libres. Existe evidencia que demuestra altas concentraciones en pacientes con EM, esto puede ser en respuesta al estrés oxidativo. Además, disminuye la actividad enzimática del eritrocito, aumenta o normaliza la actividad de linfocitos, granulocitos y plaquetas (Cuevas-García, 2017).

Una vez que se activan mecanismos inmunológicos que destruyen la vaina de mielina, el daño axonal es inminente. Sin embargo, aunque la pérdida de mielina es total, algunos axones logran preservarse (solo el 30-80% son dañados) (Hemmer y cols., 2015). Este proceso patológico en el que se presenta pérdida de mielina se conoce como desmielinización. Existen dos tipos: desmielinización primaria cuando se presenta un daño directo hacia el oligodendrocito y desmielinización secundaria (degeneración Wallerian) en donde la mielina se degenera como consecuencia de pérdida axonal

(Franklin y ffrench-Constant, 2008). Algunos de los medios a través de los cuales se presenta el daño axonal es por la secreción de metaloproteasas, ERO's, anticuerpos y el glutamato, estos inducen excitotoxicidad lo que da lugar al daño axonal y a la destrucción del oligodendrocito (Cuevas-García, 2017). En la figura 1 se encuentran las vías inmunológicas e inflamatorias presentes en la EM.

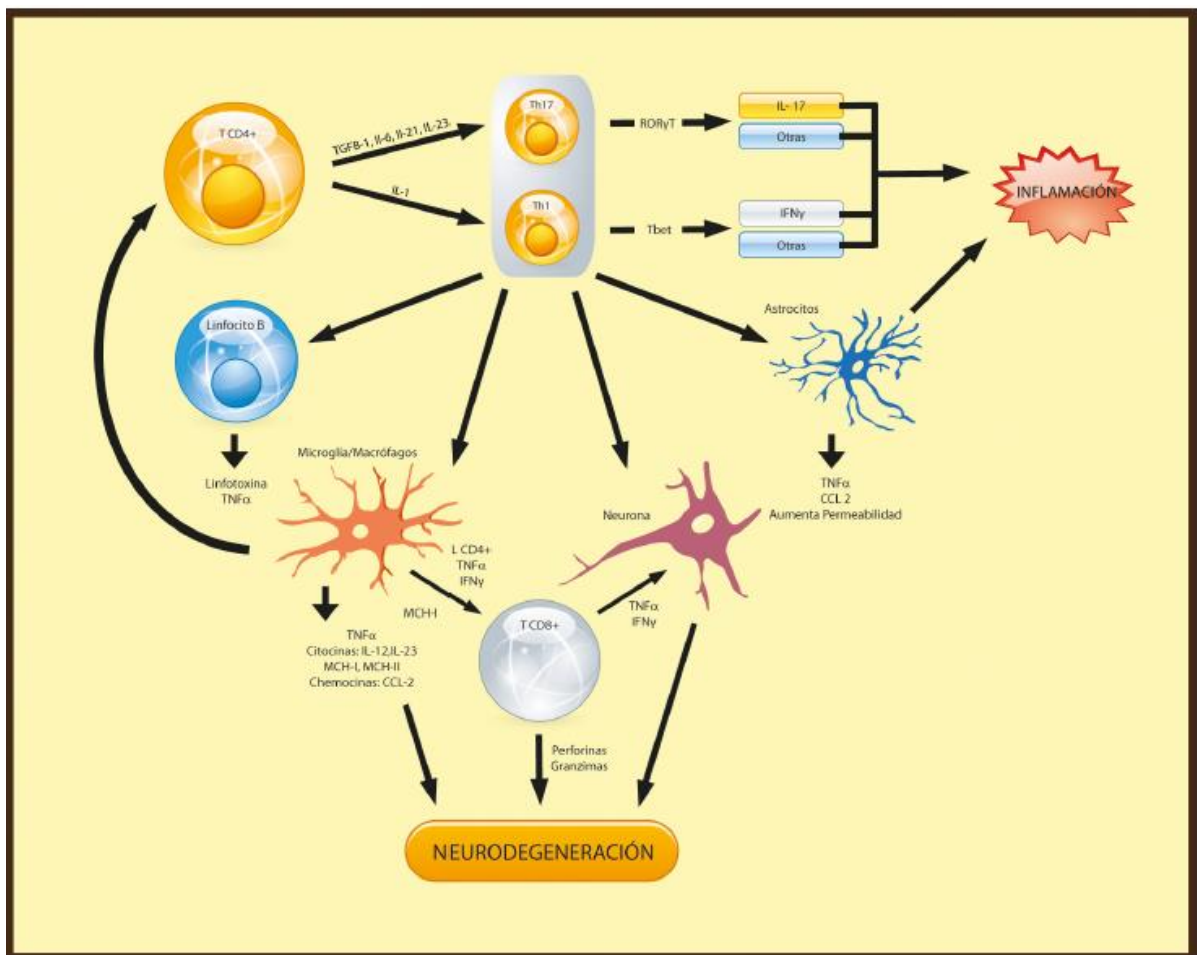


Figura 1. Mecanismos inmunopatológicos implicados en la EM (Tomado de Quintana y cols., 2014).

Durante el proceso de desmielinización disminuye el grado de infiltración inflamatoria; sin embargo, se ha observado astrogliosis, es decir un aumento anormal en el número de astrocitos por la destrucción de neuronas cercanas en el SNC (Hemmer y cols., 2015). En respuesta a los procesos de desmielinización ocurre la remielinización en donde se restaura la mielina de los axones afectados restableciendo la función del

axón (Franklin y French-Constant, 2008). La remielinización es completa, pero la mielina es más delgada y corta que antes de la desmielinización (Blakemore, 1974). Este proceso es complejo ya que involucra la transcripción de genes para llevar a cabo la diferenciación de células precursoras de oligodendrocitos (OPC's por sus siglas en inglés) hacia oligodendrocitos, su migración hacia el sitio dañado y la remielinización del axón (Bradl y Lassmann, 2010).

La remielinización se lleva a cabo en algunas lesiones y da lugar a lo que se conoce como placas remielinizadas o "placas sombreadas"; sin embargo, no siempre se lleva a cabo el proceso de remielinización completo. De hecho, este fenómeno se ha observado principalmente en pacientes con EMRR o en etapas tempranas (Patrikios y cols., 2006). En pacientes con EM progresiva, la remielinización es escasa y está restringida a zonas pequeñas en los bordes de lesiones inactivas. Varios estudios muestran que es un proceso transitorio y puede ser afectado por nuevos ataques de desmielinización (Prineas y cols., 1993b; Frohman y cols., 2006).

Barkhof y colaboradores realizaron un estudio sobre las lesiones remielinizadas en pacientes con EM. El estudio se realizó a través de biopsias de los cerebros y se encontró que el 42% de las lesiones estaban remielinizadas: el 19% parcialmente y el 23% completamente. Se considera que las áreas se encuentran remielinizadas dependiendo en la abundancia de fibras mielinizadas, internódulos cortos y nódulos de Ranvier ensanchados (Prineas, 1985; Barkhof y cols., 2003). Aún se desconoce el por qué en algunos pacientes la remielinización es extensa mientras que en otros es escasa; sin embargo, se han descrito varios mecanismos como: la pérdida o destrucción de precursores de oligodendrocitos en las lesiones constantemente des- y remielinizadas, la inhibición de la maduración de células progenitoras, por la permisividad de los axones para la remielinización en zonas donde hay abundantes células progenitoras (Prineas y cols., 1993b; Chang y cols., 2000; Chang y cols., 2002; Charles y cols., 2002; Franklin, 2002; John y cols., 2002).

Algunos factores que pueden determinar que se lleve a cabo la remielinización son: lesiones activas y la localización. Se ha observado que en lesiones activas el proceso de remielinización es inestable, pero más abundante que en las lesiones activas.

Además, se encontró una mayor tasa de remielinización en lesiones subcorticales o en la sustancia blanca profunda (Patrikios y cols., 2006).

Algunos de los factores que contribuyen a que se lleve a cabo una correcta remielinización son la vitamina B12 y los folatos, los cuales se encuentran involucrados en el metabolismo de la metionina y este proceso dará como resultado la metilación de la proteína básica de mielina (PBM), estructura importante en la formación de la mielina durante la remielinización.

2.2.6 Tratamientos

En la actualidad existe una amplia variedad de tratamientos inmunomoduladores que ayudan a los pacientes a mejorar los síntomas de la enfermedad. Como tratamiento de primera línea se tiene al interferón 1-beta (IFN 1 β) y el acetato de glatiramero.

El IFN β es miembro de una familia de citocinas que se encarga de regular las respuestas del sistema inmune a través de la eliminación en la activación de las células B y T, la prevención de la translocación de células inmunes de la periferia al SNC, la inhibición de la diferenciación de astrocitos y microglía, y la neuroprotección; sin embargo, el mecanismo de acción aún es desconocido (Dhib-Jalbut y Marks, 2010; Flippi y cols., 2011).

El acetato de glatiramero es una mezcla sintética de polipéptidos de ácido L-glutámico, L-lisina, L-alanina y L-tirosina (Neuhaus y cols., 2012). En las últimas décadas se han llevado a cabo diferentes estudios para determinar el mecanismo de acción mediante el cual actúa el acetato de glatiramero. Estudios in vitro sugieren que actúa compitiendo contra la PBM a nivel de la célula presentadora de antígeno (CPA) para unirse al MHC II. Posteriormente ambas compiten para unirse al receptor de la célula T (Fridkis-Hareli y cols., 1994). Estudios in vivo han demostrado que el acetato induce la regulación de células Th2 y la producción de citocinas protectoras como IL-4, IL-5, IL-13, factor de crecimiento transformante (TGF β , por sus siglas en inglés) y el factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) en el sistema inmune periférico (Kerschensteiner y cols., 1999; Kipnis y cols., 2000; Neuhausy cols., 2012).

De forma complementaria a los tratamientos, la mayoría de los pacientes muestran un mayor interés en el uso de suplementos alimenticios en comparación con el resto de la población. Entre los suplementos más usados se encuentran los multivitamínicos, cafeína, carnitina, coenzima Q, creatinina, curcumina, ginkgo biloba, ácido lipoico, resveratrol, probióticos y ácidos grasos poliinsaturados, cada uno de estos ha mostrado, ya sea en estudios *in vitro* o en población con EM, efectos positivos en la disminución de molestias de los síntomas. Además se ha observado que los pacientes consumen vitaminas del complejo B, principalmente vitamina B12 y folatos (Evans y cols., 2018).

■ Vitamina B12 y Folatos.

2.3.1 Vitamina B12

2.3.1.1 Definición y metabolismo

La vitamina B12, comúnmente conocida como cobalamina, es un compuesto organometálico complejo el cual en su estructura cíclica tiene un átomo de cobalto. Esta no es sintetizada en el cuerpo, por lo que es necesario consumirla en la dieta, se puede encontrar principalmente en la carne y productos lácteos. El requerimiento mínimo diario a nivel mundial es de 2.5 µg (Babior y Bunn, 2001).

El procesamiento de la cobalamina se lleva a cabo de la siguiente manera: una vez que se han consumido los alimentos que la contienen, se lleva a cabo la digestión gástrica (por ácido clorhídrico y pepsina) para liberar la cobalamina liberada de los alimentos y posteriormente formar un complejo estable con el aglutinante gástrico "R" (glicoproteína presente en varias secreciones, fagocitos y plasma). Posteriormente, este complejo ingresa en el duodeno y se desintegra por acción de enzimas pancreáticas/pepsina, liberando la cobalamina para que esta se una al factor intrínseco (FI) (glicoproteína producida por células parietales del estómago). El nuevo complejo formado, resistente a la digestión proteolítica, es transportado hacia el *ileum* distal y es absorbido por receptores específicos presentes en las células de la mucosa ileal. El FI es eliminado y la cobalamina es transferida hacia la transcobalamina II (TC II). Posteriormente, este complejo (cobalamina-TCII) se secreta hacia la circulación y se absorbe por el hígado, la médula ósea y otras células (Babior y Bunn, 2001). La

cobalamina es un cofactor importante para la función de dos enzimas en el ser humano: la metionina sintasa, responsable de catalizar la conversión de homocisteína a metionina, y la metilmalonil-CoA sintasa, responsable de catalizar la conversión de metilmalonil CoA a succinil CoA (Babor y Bunn, 2001). En la figura 2 se observan estos mecanismos.

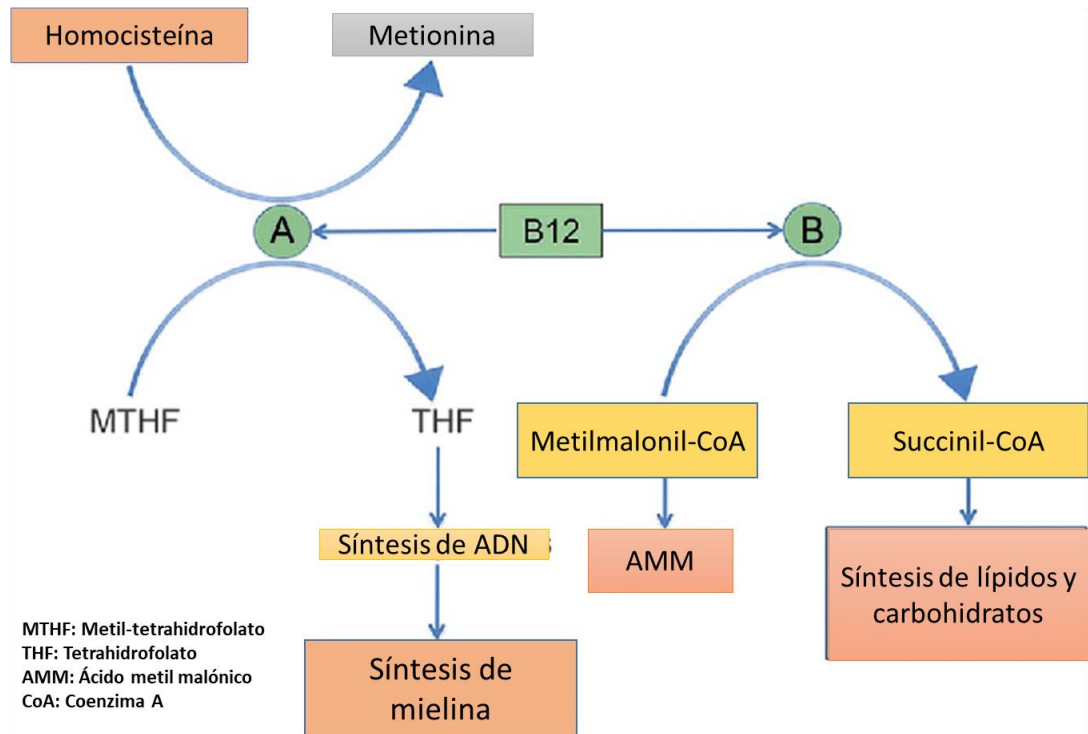


Figura 2. Reacciones en las que se involucra la vitamina B12. Editado de Jordan y cols., 2018.

2.3.1.2 Efectos clínicos de un inadecuado consumo

Se considera que existe una deficiencia cuando la concentración de cobalamina en suero es menor a 200 pg/ml. Esta deficiencia se genera cuando después de 3-6 años el individuo no incluye en su dieta los productos que la contienen (vegetarianos estrictos y poblaciones con baja ingesta de alimentos de origen animal) o por una incorrecta absorción de la cobalamina. Esta última puede ser por una disminución en la liberación de la cobalamina de los alimentos, alteración en la producción de FI (anemia perniciosa, desórdenes del *íleon* terminal o competencia por la cobalamina por gusanos intestinales o síndrome de asa ciega) (Babor y Bunn, 2001).

La anemia perniciosa se encuentra asociada a enfermedades autoinmunes y es la causa más común de deficiencia de cobalamina. Es ocasionada por la ausencia del

factor IF, debido a la destrucción autoinmune de las células parietales presentes en el estómago que lo producen o la atrofia de la mucosa gástrica (Babior, 2000).

Por otra parte, el exceso de cobalamina puede dar como resultado el desarrollo de anticuerpos anti-TC II, provocando una disminución en TC II. Esto puede dar como resultado, paradójicamente, a síntomas de deficiencia de cobalamina. Se encuentra relacionado con neoplasmas sólidos, enfermedades del hígado y neoplasias hematológicas (Andrès y cols., 2013).

Para detectar la deficiencia de cobalamina, se puede llevar a cabo un análisis en sangre; sin embargo, alrededor del 50% de los pacientes con una enfermedad subclínica parecen tener niveles normales de cobalamina. Para cuantificar la concentración de cobalamina, es necesaria la liberación del FI y su conversión a cianocobalamina. Actualmente, la mayoría de las determinaciones se llevan a cabo empleando radiactividad y los ensayos se basan en la competencia de vitamina B12 y la cianocobalamina por el FI (Andrès y cols., 2013). Existen otros métodos más sensibles que cuantifican la concentración del ácido metilmalónico y homocisteína en sangre, los cuales se encuentran aumentados ante la deficiencia de cobalamina. Sin embargo, el incremento de ácido metilmalónico y homocisteína se encuentran relacionados a la deficiencia de ácido fólico más que de cobalamina (Lee y cols., 2003). Aún no hay un estándar de oro para determinar la deficiencia de cobalamina en los pacientes (Andrès y cols., 2013).

2.3.2 Folatos

2.3.2.1 *Definición y metabolismo*

El nombre folato es derivado del latín *folium* (hoja). Se refiere a un grupo de compuestos derivados del 5, 6, 7, 8-tetrahidropteróil- γ -glutamato, comúnmente conocido como tetrahidrofolato (THF) o como vitamina B, la cual es soluble en agua. Se requiere para un adecuado desarrollo, crecimiento y salud óptima; está presente en una gran variedad de alimentos como espinaca, espárrago, coles de bruselas, frutas, nueces, frijoles, chícharos, productos lácteos, aves y carne roja, huevos, alga marina y granos (Carmel, 2005). El promedio de folatos que se recomienda consumir a nivel mundial es de 291 $\mu\text{g}/\text{día}$ para hombres y 247 $\mu\text{g}/\text{día}$ en mujeres. Sin embargo, el consumo óptimo

es de 350 µg/día de folatos (DeBree y cols., 1997). El contenido total de folatos en el ser humano es de 20-70 mg. Aproximadamente, la mitad de la concentración se almacena en el hígado y el resto en sangre y otros tejidos (Stanger, 2002). Se considera que una persona padece deficiencia de folatos cuando la concentración sérica es menor a 160 ng/ml. La mayor parte de la población en países desarrollados padece deficiencia de folatos (Stanger, 2002; Wani y cols., 2008).

En los últimos años ha adquirido mayor relevancia debido a su papel en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares, defectos congénitos, cáncer y desórdenes neuropsiquiátricos (Stanger, 2002).

Estructuralmente, el folato está compuesto por 2-amino-4-hidroxi-pteridina unido a ácido *p*-aminobenzoilpoliglutamato a través de un grupo metilo, formando el ácido tetrahidropterico. Los residuos de glutamato varían de 2-9. El ácido fólico es una molécula pequeña soluble en agua, se presenta en forma de poliglutamato con γ -carboxilos unidos a cadenas laterales de glutamato. Por sus características no puede atravesar la membrana celular y por lo tanto no puede reabsorberse (Stanger, 2002). Los residuos glutámicos se escinden por la enzima conjugasa γ -glutamylcarboxi en las membranas de las células del duodeno y el yeyuno, formando folato de monoglutamato, el cual se reabsorbe en el intestino delgado. Antes de ingresar a la circulación sanguínea, el monoglutamato es reducido a tetrahidrofolato y convertido a metil o formil. El folato se encuentra en plasma principalmente como 5-metil-THF. También se puede encontrar el ácido fólico, sin metabolizar, en la sangre; sin embargo, se desconoce si tiene alguna actividad biológica o si puede ser empleado como un biomarcador (Bailer y Gregory, 2006; Yetley y cols., 2011).

El folato funciona como una coenzima en las transferencias de un carbono en la síntesis de los ácidos nucleicos y en el metabolismo de aminoácidos. Una de las funciones más importantes del folato es la conversión de homocisteína a metionina en la síntesis de S-adenosil-metionina. Otra función, también importante, es la metilación de desoxiuridilato a timidilato en la síntesis de ADN, para que se lleve a cabo la división celular. Cuando se presenta una deficiencia de folatos, puede tener consecuencias graves como la anemia megaloblástica (Carmel, 2005). Además, es un cofactor

enzimático necesario para diferentes procesos como la reparación del genoma, la regulación en la expresión génica y el metabolismo de aminoácidos (Matherly y Goldman, 2003). La alteración del metabolismo de folato está asociado con hipometilación, hiperhomocisteinemia, daño en el ADN, alteración en la proliferación celular y neoplasias (Stanger, 2002)

2.3.2.2 *Efectos clínicos de un consumo inadecuado*

Es posible determinar la concentración de folato en el ser humano a través de pruebas sanguíneas. La concentración de 3 ng/mL indica un adecuado consumo de folato; sin embargo, esto puede cambiar por la dieta. Mientras que la concentración de folatos en los eritrocitos puede proporcionar una mayor cantidad de datos sobre el estado del individuo. Se considera que el individuo consume una cantidad adecuada de folatos si la concentración de folatos en eritrocitos es de 140 ng/mL (Yetley y cols., 2011). Además, la concentración de homocisteína también puede emplearse como un marcador del estatus del folato debido a la relación previamente mencionada. Sin embargo, no se ha considerado como un marcador confiable debido a que los altos niveles de homocisteína pueden estar vinculados a otros factores como la disfunción del hígado, deficiencia en vitamina B12 u otros micronutrientes (Green, 2011).

La deficiencia de folatos generalmente se presenta con otras deficiencias nutricionales, se relaciona con su consumo bajo en la dieta, alcoholismo, y desórdenes en su absorción. La anemia megaloblástica, caracterizada por eritrocitos anucleados, es la señal clínica principal en la deficiencia de vitamina B12 o folatos. Provoca además dolor y úlceras poco profundas en la lengua y la mucosa oral, cambios en el color de la piel, cabello o en las uñas y altas concentraciones de homocisteína en sangre (Ho y cols., 2011; Yetley y cols., 2011).

La vitamina B12 y los folatos se encuentran íntimamente relacionadas ya que son las únicas vitaminas que se requieren mutuamente para poder llevar a cabo la transferencia de un carbono en el ciclo de la metionina, como se observa en la figura 3. Este ciclo se encuentra relacionado con la conversión de homocisteína a metionina y la obtención de la S-adenosilmetionina, necesaria para la metilación de la PBM. Debido a que los pacientes presentan una alta tasa de desmielinización, requieren de una mayor

concentración de estas vitaminas para poder llevar a cabo la remielinización. Además de estas vitaminas se requieren de más factores como las células progenitoras de oligodendrocitos, que van a dar lugar a la mielina. Nuestra población a pesar de presentar concentraciones adecuadas de ambas vitaminas, presenta DC por lo que deben estar implicados otros factores que estén relacionados con el DC en los pacientes.

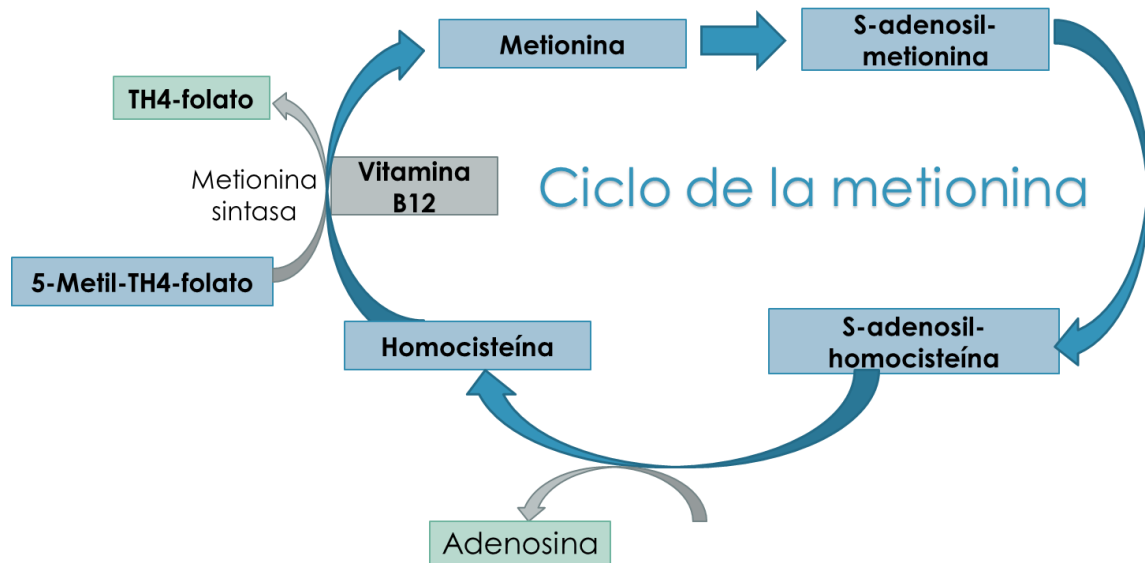


Figura 3. Ciclo de la metionina

La formación de mielina requiere de diferentes procesos, cuando se presenta daño por desmielinización las OPC's son activadas y responsivas a factores mitogénicos y quimioatrayentes liberados por la microglía y los astrocitos. Esto ocasiona además cambios en su morfología y regula la transcripción de varios factores. Los OPC's activados proliferan y migran hacia el sitio dañado, una vez colocados en posición se diferencian a oligodendrocitos maduros capaces de sintetizar mielina. La comunicación entre el axón y los oligodendrocitos es muy importante ya que se requiere de varias moléculas de adhesión para la correcta mielinización. Otro requisito indispensable es la conducción eléctrica axonal, aún se desconoce el mecanismo por el cual la actividad eléctrica mejora la mielinización. La proteína Fyn tirosín cinasa (TKF, por sus siglas en inglés) se encarga de integrar la señal neuronal que regula la diferenciación de los oligodendrocitos. La unión de la molécula de adhesión L1 activa Fyn e incrementa la traducción de la proteína básica de mielina (PBM) (White y cols., 2008). Esta proteína es

necesaria para la formación de mielina ya que promueve la compactación de las membranas mielínicas (Nourbakhsh y Waubant, 2016).

Se sabe que la eficacia de la remielinización disminuye con la edad y hay diferentes explicaciones sobre esto, una de ellas es la disminución en la diferenciación de los OPC's en oligodendrocitos maduros. La presencia de una mayor cantidad de OPC's en las lesiones de pacientes de edad avanzada apoya esta teoría (Nourbakhsh y Waubant, 2016).

■ Esclerosis múltiple, vitamina B12 y folatos.

La deficiencia de vitamina B12 da como resultado síntomas clínicos similares a los presentados por los pacientes con EM (Miller y cols., 2005). Se ha estudiado la asociación entre la deficiencia de vitamina B12 y la EM; sin embargo, hasta el momento los resultados no son consistentes (Najafi y cols., 2012). Se ha hipotetizado que los pacientes con EM presentan un incremento en la demanda de vitamina B12 para la reparación de la mielina, por lo que podrían llegar a presentar deficiencia (Miller y cols., 2005).

Como se mencionó previamente, la cobalamina es un co-factor importante para la función de la enzima metionina sintasa, cuando se presenta una deficiencia de cobalamina, la función de la enzima se altera provocando una alteración en la conversión de homocisteína a metionina y esto provoca alteraciones en la síntesis de ADN, la maduración de megaloblastos y disminución en la producción de colina y colina que contiene fosfolípidos, estos últimos responsables de complicaciones neurológicas (Victor y Ropper, 2001).

Por otra parte, la metilcobalamina participa en el metabolismo de los folatos al activar la metionina sintasa, la cual produce metionina y su producto S-adenosilmetionina (SAM). La deficiencia en cobalamina da como resultado una deficiencia en la producción de metionina y SAM, necesarios para la síntesis de fosfolípidos y mielina. Por lo tanto, la deficiencia de cobalamina inhibe la actividad de la metionina sintasa, la cual se encuentra afectada por varios procesos inmunológicos (Sandyk y Awebuch, 1993).

Las manifestaciones neurológicas comienzan con la desmielinización, continúan con la degeneración axonal y eventualmente el daño irreversible ocasionado por la muerte axonal (Babor y cols., 2001). Las lesiones patológicas, no se limitan a sistemas de fibras específicos, sino que están dispersos al azar en la materia blanca (Victor y Ropper, 2001). Los tejidos u órganos dañados por la deficiencia de cobalamina son la médula espinal, el cerebro, nervios ópticos y nervios periféricos. Los síntomas que se presentan principalmente son debilitamiento general y parestesias, marcha inestable, rigidez y debilidad en las extremidades, paraplejia atáxica y alteración en la visión. Por otro lado, los síntomas psiquiátricos que se presentan son irritabilidad, apatía, somnolencia, inestabilidad emocional y depresión (Miller y cols., 2005).

Además la cobalamina es un cofactor de la enzima metilmalonil-CoA, esta cataliza la conversión de metilmalonil-CoA a succinil-CoA, y este posteriormente entra al ciclo de Krebs. Cuando se produce un déficit de cobalamina, aumenta la producción de metilmalonil-CoA y su precursor, propionil-CoA. Y este último reemplaza el succinil-CoA en el ciclo de Krebs y esto da lugar a la formación e incorporación de ácidos grasos no fisiológicos en las vainas de mielina, así como la metilación ineficiente de la proteína básica de mielina, principal componente de la mielina en el SNC (Allen, 1993; Goodkin y cols., 1994; Victor y Ropper, 2001). Esta formación anormal de mielina puede dar como resultado la activación del proceso autoinmune (Miller y cols., 2005).

Hay evidencia sobre los efectos inmunoregulatorios de la vitamina B12, los cuales incluyen la modulación de citocinas y la actividad de TNF- α (Peracchi y cols., 2001; Schroecksadel y cols., 2004). Por lo que una deficiencia de vitamina B12 podría provocar, en pacientes con EM, una exacerbada inflamación y procesos de desmielinización, disminuyendo la reparación y remielinización. La activación y proliferación de células inmunocompetentes, las cuales requieren de vitamina B, la repetición de procesos inflamatorios y desmielinizantes seguidos de intentos endógenos de remielinización y reparación, aumenta el consumo de la vitamina B12 lo cual provoca su deficiencia. Por lo tanto, hay varios niveles de interrelación entre la deficiencia de cobalamina y la EM; sin embargo, aún no están determinados (Schroecksadel y cols., 2004).

Aunado a esta deficiencia de vitamina B12 y folatos se presenta hiperhomocisteinemia la cual no solo se ha observado en pacientes con anemia, sino también en pacientes con EM (Miller y cols., 2005). La homocisteína es importante en diferentes procesos bioquímicos, como la estimulación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), el estrés oxidativo, la destrucción de ADN y la disfunción mitocondrial. Se forma como resultado del metabolismo de metionina, la actividad de la metionina sintasa requiere de metiltetrahidrofolato además de cobalamina. Por lo que la deficiencia de folatos o de cobalamina puede incrementar la homocisteína en plasma (Kocer y cols., 2009).

■ Deterioro cognitivo, vitamina B12 y folatos.

Algunos estudios han demostrado una asociación entre los niveles elevados de homocisteína y el deterioro cognitivo. En un estudio realizado por Eussen y colaboradores en Holanda, se demostró que el tratamiento con folatos y vitamina B12, disminuía la concentración de homocisteína alrededor de un 36%; sin embargo, no mejoró la función cognitiva de las personas (Eussen y cols., 2006).

Se han realizado numerosos estudios evaluando el efecto de la vitamina B12 y los folatos sobre la función cognitiva; sin embargo, hasta el momento los resultados muestran que no hay una mejora en la función cognitiva de los pacientes con o sin deterioro cognitivo (Balk y cols., 2007; Malouf y cols., 2008; Dangour y cols., 2010; Ford y Almeida, 2012).

Mientras que las concentraciones de folato en exceso, aunque pueden ayudar a tratar la anemia megaloblástica, no pueden prevenir el daño neuronal ocasionado por la deficiencia de vitamina B12. Existe la hipótesis de que un exceso de ácido fólico puede precipitar o exacerbar la anemia y enmascarar los síntomas cognitivos de la deficiencia de vitamina B12, por el incremento en las concentraciones de ácido metilmalónico y homocisteína (Johnson, 2007; Morris y cols., 2007; Selhub y cols., 2007; Selhub y cols., 2009).

■ Deterioro cognitivo y esclerosis múltiple.

En los últimos años se ha observado que el deterioro cognitivo afecta al 65% de las personas que padecen EM (Ahmadi y cols., 2015). El deterioro cognitivo puede ocurrir en las primeras etapas del desarrollo de la enfermedad de EM. La remisión de los síntomas del deterioro cognitivo, no es común, de hecho el deterioro es progresivo (Amato y cols., 1995; Haase y cols., 2003; Amato y cols., 2006).

En ocasiones no es posible detectar el deterioro cognitivo en los pacientes con EM, debido a que no presentan quejas físicas. Generalmente, las evaluaciones clínicas estándares no incluyen pruebas de deterioro cognitivo debido a que son complejas, costosas y requieren tiempo para realizarlas (Patti, 2009).

Los síntomas y el grado de deterioro cognitivo varían entre pacientes; sin embargo, se ha observado que las funciones más afectadas en la EM son aprendizaje, memoria, atención, velocidad de procesamiento, habilidades visual-espacial y funciones ejecutivas (Bobholz y Rao, 2003).

Recientemente el grupo de investigación de Macías-Islas y colaboradores realizaron un estudio en la región centro-occidental de México, en donde se definió el patrón del deterioro cognitivo en pacientes con EM. En este estudio participaron 117 personas a las cuales se les aplicó la Batería Neuropsicológica de Selección para EM (BNS-EM) adaptada por Rao en la versión en español validada por Cáceres y colaboradores, la cual explora varios dominios cognitivos que pueden verse afectados como la memoria, atención, función viso-espacial, fluidez verbal y velocidad de procesamiento de la información (Rao y cols., 1991). Al comparar a las personas con EM contra controles sanos (pareados en edad, sexo y escolaridad), se encontró que el deterioro cognitivo está presente en el 64% de los pacientes con EM (25% en grado leve y 39% severo). Además, se determinó que los pacientes con EM presentaban un riesgo 18.8 veces mayor para padecer algún tipo de deterioro cognitivo en comparación con el grupo control (Macías-Islas y cols., 2015).

La detección oportuna de deterioro cognitivo en pacientes con EM es importante para proveer a los pacientes un tratamiento terapéutico que reduzca el impacto del deterioro cognitivo en la vida de los pacientes. Se requiere llevar a cabo más investigación en este ámbito, sobre la manera de tratar a los pacientes que sufren EM y que presenten deterioro cognitivo.

■ Deterioro cognitivo, esclerosis múltiple, vitamina B12 y folatos

Como se mencionó previamente, la EM es resultado de la activación anormal del sistema inmune, la cual ocasiona desmielinización de las fibras y por lo tanto inflamación y una degeneración progresiva. Estudios previos demuestran que puede existir una relación entre el deterioro cognitivo y la EM, además, se ha determinado que algunas de las áreas de mayor afectación en la enfermedad que están relacionadas con el deterioro cognitivo son ganglios basales, caudado, putamen, globo pálido, tálamo, atrofia del cuerpo calloso, alargamiento de los ventrículos y atrofia cerebral. Esta determinación se llevó a cabo empleando resonancia magnética funcional (Hubber y cols., 1992; Bermel y Bakshi, 2005; Hildebrandt y cols., 2006; Pantano y cols., 2006; Ghaffar y cols., 2008; Hausleiter y cols., 2009). Por otro lado, el deterioro cognitivo también se relaciona con las bajas concentraciones séricas de folatos y vitamina B12, las cuales son vitaminas involucradas en la síntesis de ácidos grasos del sistema nervioso y en la metilación de la proteína básica de mielina. En un estudio realizado en población Iraní, se demostró que los pacientes con EM del tipo Recurrente Remitente (RR) tuvieron una disminución en la concentración de vitamina B12 y folatos en suero (342.64 ± 2010.66 pg/ml, 9.74 ± 4.77 ng/ml respectivamente), esto en comparación con el grupo control; sin embargo, los pacientes no presentan deficiencia de estas vitaminas. Por otra parte, también analizaron la concentración de homocisteína en suero y obtuvieron una concentración elevada de este metabolito (22.73 ± 11.63 μ M/L) (Moghaddasi y cols., 2013). Se ha propuesto que la homocisteína en altas concentraciones puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo; sin embargo, aún no se ha determinado la relación que puede tener la homocisteína con el declive en la función cognitiva. El estudio realizado por Moghaddasi y colaboradores, demostró que una alta concentración de homocisteína puede tener diferentes efectos en los pacientes con EM. Por ejemplo, puede reducir los niveles de S-adenosilmetionina (importante en las reacciones de metilación y

homeostasis neuronal). La hipometilación de la proteína básica de mielina puede dar como resultado la desestabilización de la estructura mielínica y la interrupción de la remielinización. Y también la homocisteína puede causar toxicidad neuronal debido a las especies reactivas de oxígeno. En la figura 4 se encuentran los mecanismos de neurotoxicidad ocasionados por la hiperhomocisteinemia (ERO) (Kim y cols., 1997; Moghaddasi y cols., 2013).

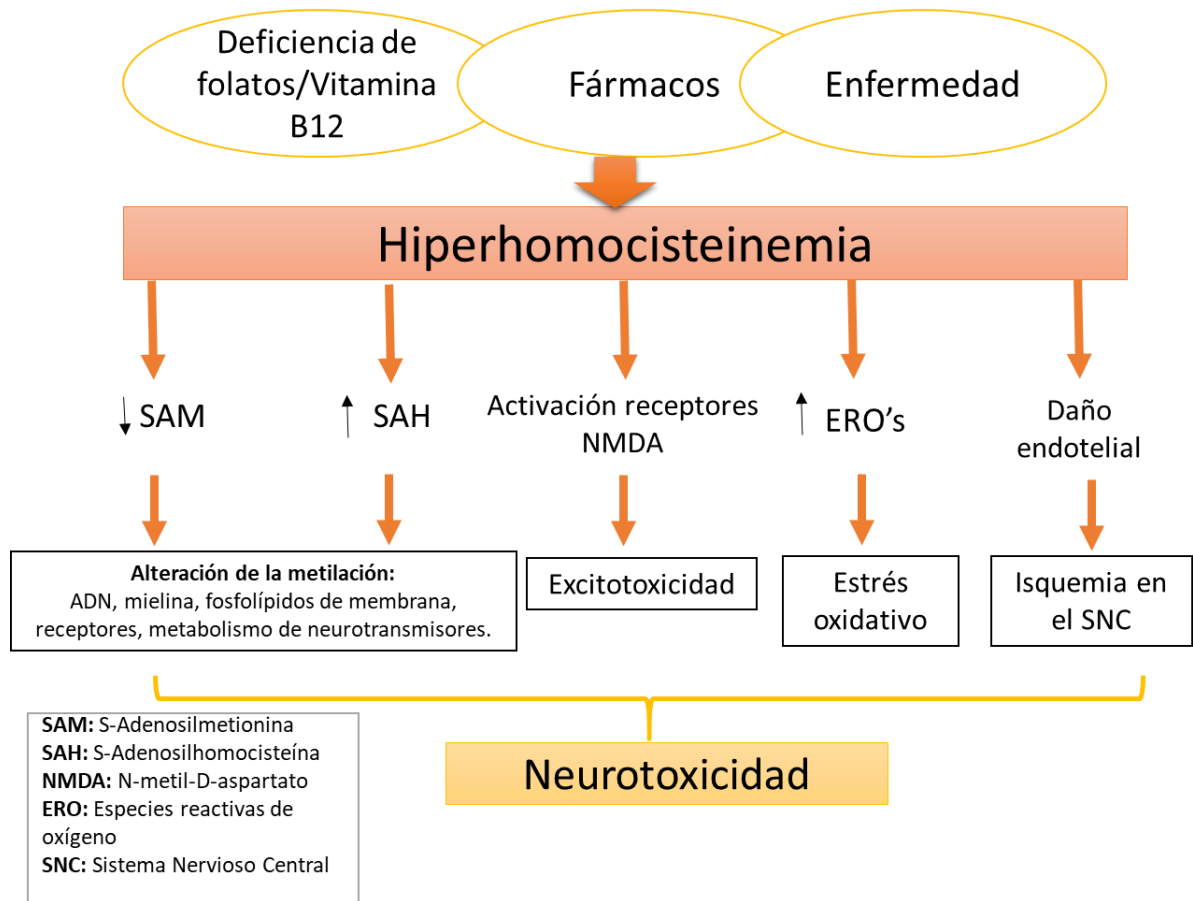


Figura 4. Mecanismos de neurotoxicidad causados por hiperhomocisteinemia (Modificado de Bottiglieri, 2005).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune que compromete el Sistema Nervioso Central (SNC) y ocasiona degeneración progresiva. Afecta alrededor de 2 a 5 millones de personas a nivel mundial, principalmente a adultos jóvenes. Tan solo en el estado de Querétaro se calcula que existen 15 casos por cada 100, 000 habitantes; sin embargo, no existen cifras oficiales sobre el impacto de la enfermedad. Alrededor del 40 al 65% de los pacientes con EM sufre de deterioro cognitivo (DC) en las primeras etapas de la enfermedad. Este deterioro podría deberse a diferentes factores, uno de estos es la deficiencia de vitamina B12 y folatos ya que estas vitaminas participan tanto en la síntesis de los ácidos grasos como en la metilación de la proteína básica de mielina (PBM) presentes en las vainas de mielina. Por lo que la disminución de estas vitaminas podría generar hiperhomocisteinemia y la hipometilación de la PBM dando como resultado un aumento en la inflamación neuronal y desmielinización multifocal, afectando diferentes áreas involucradas en la función cognitiva.

4. HIPÓTESIS

H₀: El deterioro cognitivo no se relaciona con la disminución en la concentración de vitamina B12 y folatos en pacientes con esclerosis múltiple.

H₁: El deterioro cognitivo se relaciona con la disminución en la concentración sérica de vitamina B12 y folatos en pacientes con esclerosis múltiple.

5. OBJETIVOS

■ Objetivo General:

Determinar la relación entre el deterioro cognitivo y las concentraciones séricas de vitamina B12 y folatos en pacientes con esclerosis múltiple.

■ Objetivos particulares:

- Evaluar el deterioro cognitivo en los pacientes con esclerosis múltiple.
- Cuantificar de las concentraciones séricas de vitamina B12 y folatos en pacientes con esclerosis múltiple.
- Determinar la relación entre el deterioro cognitivo, las concentraciones de vitamina B12 y folatos en los pacientes con esclerosis múltiple.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

Este proyecto fue aceptado por el comité de investigación bajo el número de registro de proyecto: 8859 y además fue aprobado por el comité de bioética con el número de registro 02-02/02/2017. Una vez que se obtuvo la aprobación de ambos comités se procedió a realizar lo siguiente:

■ Caracterización sociodemográfica e historia clínica de la población local diagnosticados con Esclerosis Múltiple.

Se canalizaron pacientes de instituciones de salud pública y privada del Estado de Querétaro. Se realizaron pláticas informativas en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, en donde se les brindó a los pacientes la información necesaria respecto al proyecto, como: justificación, objetivo, procedimientos, riesgos y molestias, beneficios, que generaría el presente estudio. Si los pacientes decidían participar en el estudio y cumplían satisfactoriamente con los criterios de inclusión establecidos previamente, se les proporcionó la carta de consentimiento informado para que la firmaran los participantes (Anexo 2).

Posteriormente, se llevó a cabo el establecimiento de citas para realizar el historial clínico (Anexo 3). La información obtenida se ingresó a una base de datos, de acceso restringido, para su análisis.

■ Evaluación de la función cognitiva de la población local diagnosticada con Esclerosis Múltiple.

En esta misma cita se llevaron a cabo entrevistas semiestructuradas heteroaplicadas para evaluar el estado psiquiátrico y el desempeño cognitivo del paciente. Primero se llevó a cabo la entrevista conocida como MINI Plus para determinar si el paciente padecía algún trastorno psiquiátrico que pudiera alterar su desempeño cognitivo, esto de acuerdo con el Manual Estadístico y Diagnóstico de Desórdenes Mentales (DSM-IV, por sus siglas en inglés). Posteriormente se administró la prueba clinimétrica MMSE, versión en español, la cual es una prueba rápida que evalúa 7 dominios cognitivos: orientación, atención, cálculo, memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales/ejecutivas. Un puntaje menor a 26 es un indicio de deterioro cognitivo.

Por otra parte, se les administró la prueba clinimétrica MoCA versión 7.2, esta prueba es de aplicación rápida y evalúa diferentes dominios: atención, memoria, fluidez verbal, abstracción, orientación, funciones visual-espacial/ ejecutivas y cálculo. El máximo puntaje que pueden obtener los pacientes es 30 puntos; sin embargo, el punto de corte es 26 puntos para detectar deterioro cognitivo. De acuerdo con las instrucciones de MoCA, para corregir los efectos del grado académico, se le añade un punto al puntaje de los pacientes que tengan menos de 12 años de estudio (Anexo 4, 5 y 6 respectivamente).

■ Determinación de los valores séricos de vitamina B12 y folatos en población local diagnosticada con Esclerosis Múltiple.

Posteriormente, se obtuvo una muestra de sangre mediante punción venosa en la parte interna del codo, empleando tubos de plástico sin anticoagulante (BD Vacutainer SST, 6.0 ml) para la recuperación de suero. Una vez obtenidas las muestras, se centrifugaron a 4000 rpm durante 10 min para la separación del suero. Una vez concluida la centrifugación, se almacenó el suero en tubos ámbar debidamente rotulados para su posterior análisis. La vitamina B12 es fotosensible y puede degradarse, por lo que se evitó el contacto directo con la luz y se almacenaron en tubos color ámbar.

La determinación de vitamina B12 y folatos se llevó a cabo mediante electroquimioluminiscencia (Laboratorio Intermedic, Querétaro).

■ Evaluación de resonancia magnética por imagen y escala global de discapacidad

Finalmente se realizaron citas con un Neurólogo para determinar las lesiones presentes en la RMI de los pacientes. En esta misma cita el Neurólogo aplicó la escala de discapacidad global. Este es uno de los instrumentos más empleados para evaluar la progresión de la EM. En esta escala el Neurólogo asignó la puntuación de 0 a 10 con incremento de 0.5 unidades que representan mayores niveles de discapacidad.

■ Análisis de resultados

Los datos fueron analizados con el programa estadístico IBM SPSS Statistics, versión 19. Mientras que para graficar los resultados se utilizó el programa GraphPad Prism, versión 6.01. Para el análisis descriptivo se emplearon medias y desviación estándar. Para la comparación de las variables cuantitativas sin distribución normal se utilizó el análisis no paramétrico la prueba U de Mann Whitney. Para el análisis entre las concentraciones séricas de vitamina B12, folatos y el deterioro cognitivo se utilizó la correlación de Spearman, se consideró que los efectos son estadísticamente significativos si el nivel de significancia era menor a 0.05.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Características socio-demográficas y clínicas de la población.

Se reclutaron a 30 pacientes, a los cuales se les realizó la confirmación del diagnóstico mediante los criterios de McDonald con el apoyo de un Neurólogo. Solo 21 pacientes cumplieron con los criterios para esclerosis múltiple por lo que se procedió a realizar la historia clínica, la prueba clinimétrica Mini Plus para determinar si padecían de alguna condición psiquiátrica que pudiera alterar la función cognitiva y las evaluaciones de función cognitiva (MMSE y MoCA). La participación del sexo femenino fue del 52%, mientras que del sexo masculino fue del 48%, mostrando una relación de 1.08 mujeres por cada hombre (1.08:1), este resultado es similar en comparación con la relación obtenida por el estudio realizado por Bertado-Cortés y colaboradores en 2016 en población mexicana los cuales encontraron una relación de 1.8 mujeres por cada hombre (1.8:1). Ambos resultados muestran una relación menor que en otras poblaciones como la europea en donde la relación es de 4:1 (Bertado-Cortés y cols., 2016).

El promedio de edad fue de 38 ± 9.61 años, este dato concuerda con literatura previa en donde se describe que la población afectada generalmente son adultos jóvenes (Tabla 2). Además, nuestra población presenta una escolaridad mayor a los 12 años de estudio, por lo cual se pudieron llevar a cabo las pruebas cognitivas en la versión de más de 12 años de estudio. Es importante mencionar que la mayoría de los pacientes son económicamente activos (52.38%) mientras que el resto (47.61%) se dedica a labores del hogar, son estudiantes o se encuentran pensionados.

El promedio de edad de diagnóstico fue de 32.33 ± 8.29 años, mientras que el tiempo promedio de diagnóstico, es decir desde el inicio de los síntomas hasta su diagnóstico fue de 5.71 ± 6.62 años. El diagnóstico actual en el 82% de los pacientes fue de EMRR, 5% EMPP y el 2% EMSP (Tabla 2). De acuerdo con Bertado-Cortés y colaboradores en México se registró que de 313 pacientes el diagnóstico del 83.1% fue de EMRR, el 0.6% EMPP y el 13.4% EMSP (Bertado-Cortés y cols., 2016).

Con respecto a los tratamientos modificadores de la enfermedad que reciben los pacientes, los de uso común son el interferón β (41%) y el acetato de glatiramer (42%),

algunos pacientes utilizan pregabalina (5%) y el resto no emplea ningún tratamiento (11%). Estos tratamientos les permiten a los pacientes disminuir la severidad de los síntomas; sin embargo, depende de las características del paciente y de su médico determinar qué tipo de tratamiento es mejor para aliviar los síntomas. La descripción sociodemográfica de la población evaluada se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Características socio-demográficas de la población

		No. pacientes	Porcentaje
Sexo	Masculino	10	48%
	Femenino	11	52%
Edad	37.8 ± 9.81		
Edad de diagnóstico	32.75 ± 8.27		
Escolaridad	Secundaria	2	10%
	Preparatoria	11	52%
	Técnico Superior Universitario (TSU)	2	10%
	Licenciatura		
	Posgrado	5	24%
Ocupación		10	48%
	Pensionado	3	14%
	Empleado	1	5%
	Hogar	2	10%
	Comerciante		
Diagnóstico actual	Estudiante	18	86%
	EMRR	2	10%
	EMPP		
Tratamiento	EMSP	8	38%
	Interferón beta	3	14%
	Acetato de glatiramer	1	5%
	Pregabalina	2	10%
	Ninguno	11	52%

La respuesta ante el tratamiento puede deberse a las diferencias genéticas entre individuos. Por ejemplo, los pacientes homocigotos con el genotipo HLA-DR1B*1501 tienen una mejor respuesta ante el tratamiento con acetato de glatiramer (Gross y cols., 2011). Se ha especulado que las diferencias genéticas entre hombres y mujeres puede afectar la respuesta al tratamiento; sin embargo, esto aún debe estudiarse en un futuro (Harbo y cols., 2013).

Hasta el momento se desconoce el por qué la enfermedad afecta más a mujeres que a hombres; sin embargo, han surgido diferentes hipótesis como la participación de las hormonas sexuales y los genes en el cromosoma X los cuales podrían aumentar la susceptibilidad en las mujeres de padecer EM; sin embargo, aún no se han determinado los genes que podrían estar involucrados en la patogenia (Smith-Bouvier y cols., 2008). Esta predominancia en las mujeres se ha observado en otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia gravis, síndrome de Sjogren y tiroiditis de Hashimoto (Voskuhl y Palaszynski, 2001). Es importante mencionar que en este estudio no se observó predominancia en el género femenino; sin embargo, se debe considerar que el tamaño de la muestra fue pequeño en comparación con otros estudios. El inicio de EM en hombres generalmente es tardío, alrededor de los 30 a 40 años, el cual coincide con la disminución en la concentración de testosterona en hombres sanos. Se ha reportado que el 24% de los pacientes con EM tienen concentraciones disminuidas de testosterona en comparación con hombres sanos (Wei y Lightman, 1997).

Tanto hombres como mujeres presentan diferentes respuestas ante factores ambientales como la exposición solar y el consumo de suplementos de vitamina D (Kragt y cols., 2009). También se ha observado que la presencia del alelo HLA-DRB1*1501 incrementa la severidad de los síntomas, facilita el desarrollo de más focos T2 evaluados por RMI, disminuye el volumen del cerebro e impacta sobre el desempeño cognitivo (Okuda y cols., 2009).

Existen numerosos factores que podrían estar involucrados en la predominancia de la enfermedad en las mujeres, principalmente las hormonas sexuales y algunos genes presentes en el cromosoma X; sin embargo, aún hace falta llevar a cabo aún más estudios para determinar los factores que desencadenan el desarrollo de la EM.

■ Evaluación psiquiátrica de la población.

Los pacientes con enfermedades autoinmunes como EM, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, enfermedad de Addison, arteritis temporal, sarcoidosis, escleroderma, poliarteritis nodosa, tiroiditis de Hashimoto y miastenia gravis, son susceptibles a desarrollar una gran variedad de condiciones psiquiátricas como trastornos cognitivos, del estado de ánimo, percepción o alguna combinación de estas. Las regiones involucradas en los trastornos psiquiátricos de estos pacientes son la corteza prefrontal dorso-lateral (CPFDL), corteza orbito-frontal (COF), y la corteza del cíngulo anterior (CCA) (Weiss y cols., 2005).

El grupo principal de trastornos psiquiátricos incluyen los trastornos afectivos y del estado del ánimo, los cuales se dividen en cuatro categorías: depresión mayor, trastorno afectivo bipolar, euforia y afecto pseudobulbar. Además se han reportado cambios en la conducta de los pacientes como conspiración, ideas paranoicas, irritabilidad, incremento patológico de libido, abuso de alcohol y sustancias (McDonald y Compston, 2006).

Los síntomas psiquiátricos presentes en la población con EM son tan variados como las áreas lesionadas: la depresión es de mayor prevalencia entre los pacientes (alrededor del 25-79%); también se presenta un mayor riesgo de suicidio. En un estudio realizado en 2002 por Feinstein reportó que la prevalencia de intento de suicidio en los pacientes fue de 28.6%, mientras que el 6.4% ya había intentado suicidarse. Los factores que aumentaron el riesgo de suicidio fueron la depresión, el abuso de alcohol y el aislamiento social (Sadovnick y cols., 1996; Diaz-Olavarrieta y cols., 1999; Feinstein, 2002; Patten y cols., 2003).

En la población evaluada encontramos que los pacientes padecen un gran número de trastornos psiquiátricos, el 22% llegó a presentar más de dos trastornos psiquiátricos (figura 5).

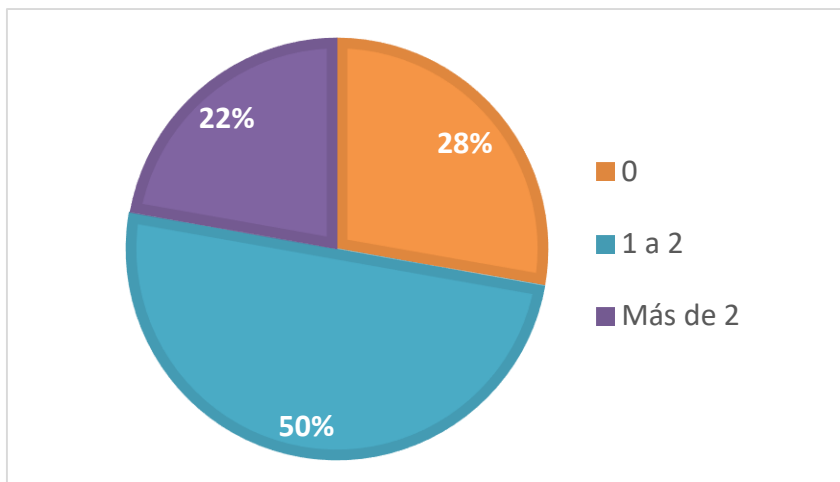


Figura 5. Comorbilidades psiquiátricas en pacientes con EM.

Entre los trastornos de mayor impacto se encontraron depresión (33.33%), riesgo de suicidio (28.57%), trastorno distímico (19.05%) y trastorno de angustia (19.05%), entre otros trastornos (figura 6). En cuanto a la temporalidad de depresión se encontró que el 9.52% de los pacientes presentó depresión pasada, mientras que el 23.80% presentó depresión actual. Esto último podría afectar de manera significativa los resultados obtenidos en cuanto a la parte cognitiva dado que se ha observado que la depresión podría enmascarar la presencia de DC. En un estudio realizado por Diaz-Olavarrieta se evaluó a 44 pacientes con EM y se encontró que el 95% de la población presentaba: depresión (79%), agitación (40%), ansiedad (37%), irritabilidad (35%), apatía (20%), euforia (13%), alucinaciones (10%), desinhibición (13%), conducta motora anormal (9%) (Diaz-Olavarrieta y cols., 1999).

Aunque nuestros resultados no muestran altos porcentajes de comorbilidades psiquiátricas como los reportados en la literatura, es importante mencionar que son los que mayor impacto han causado en los pacientes, dado que estos trastornos aunados a la enfermedad pueden disminuir considerablemente su calidad de vida.

Es importante mencionar que la mayoría de los pacientes que participaron en el estudio son miembros de la asociación SinMielina de Querétaro. Este es un grupo de apoyo que brinda a los miembros información sobre la enfermedad, estrategias para confrontarla, terapia física y otras actividades. Varios estudios han mostrado que los grupos de apoyo para pacientes con enfermedades crónicas son de gran utilidad para compartir el conocimiento personal y de esta manera buscar estrategias que les permitan afrontar el estrés impuesto por la enfermedad. En un estudio realizado en pacientes con diabetes *mellitus* tipo II en México se observó que los pacientes mejoraron su bienestar físico, emocional y social, su asistencia ayudó a reforzar hábitos saludables y les proporcionó una red de apoyo. Mientras que en otros estudios realizados en pacientes con EM no mostraron resultados consistentes, incluso se observó que los pacientes con un buen funcionamiento de salud mental pueden correr el riesgo de deterioro en los grupos de apoyo (Cole y cols., 1979; Droge y cols., 1986; Mohr y cols., 2001; Tejada-Tayabas y Rios, 2014). Un estudio reciente mostró que los pacientes con EM con un adecuado apoyo de sistema social y funcionalidad familiar, mostraron una mejor percepción en diferentes ámbitos de su calidad de vida (Hernández-Ledesma y cols., 2018).

Aunque en este estudio no se determinó el impacto del grupo de apoyo sobre los pacientes, se podría considerar analizarlo en estudios posteriores ya que como se ha mostrado en la literatura, el pertenecer a un grupo, podría ayudarles a los pacientes a mejorar diferentes ámbitos en su calidad de vida.

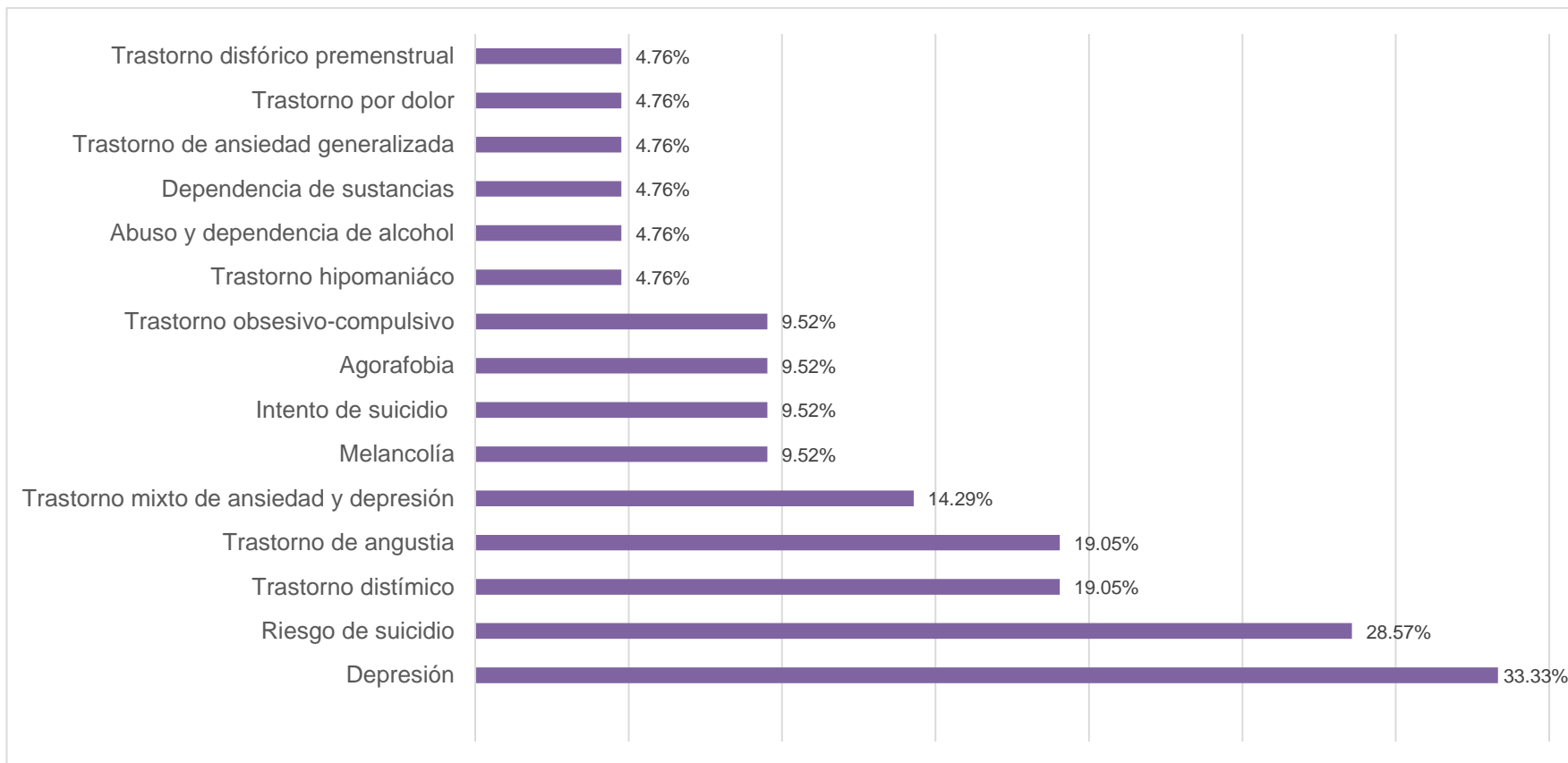


Figura 6. Trastornos psiquiátricos detectados en la población con esclerosis múltiple.

En un estudio realizado por Hernández-Ledesma y colaboradores se determinó el impacto de la factores psicosociales sobre la calidad de vida de los pacientes mostrando que la depresión y la ansiedad disminuyen su calidad de vida debido tanto a cambios psicológicos como al incremento en la concentración de factores de inflamación (Hernández-Ledesma y cols., 2018).

Es importante mencionar que algunos de estos trastornos surgieron posterior al diagnóstico de la enfermedad: el 23.81% de los pacientes tuvo síntomas de depresión, en un estudio realizado por Sadovnick y colaboradores se mostró que aproximadamente el 50% de los pacientes presentaron depresión posterior al diagnóstico, un porcentaje mayor al del presente estudio (Sadovnick y cols., 1996). Además de la depresión se observó en los pacientes los siguientes trastornos: el 14.29% manifestó tener trastorno de distimia, el 9.52% manifestó haber intentado suicidarse, 9.52% manifestó agorafobia, el 4.76% manifestó trastorno de angustia, 4.76% desarrolló trastorno obsesivo-compulsivo y el 4.76% manifestó trastorno disfórico premenstrual (figura 7).

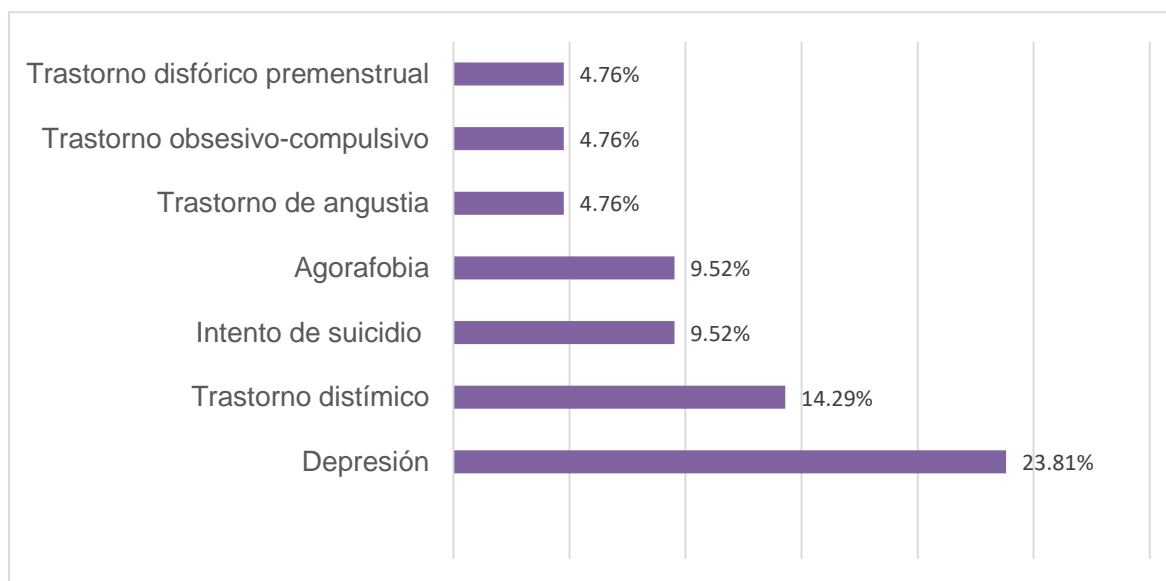


Figura 7. Trastornos psiquiátricos manifestados por los pacientes, posterior al diagnóstico de EM.

La patogénesis de la depresión en EM es multifactorial, incluye factores genéticos, psicológicos, sociales, neurobiológicos e inmunológicos (Gold e Irwin, 2006). Esto podría deberse a la reacción ante el diagnóstico de una enfermedad incurable y sin certeza de cómo será la evolución de la enfermedad, pero también podría deberse a procesos específicos de la enfermedad como el daño al SNC o cambios en los parámetros inmunológicos (Hausleiter y cols., 2009).

Se han correlacionado diferentes regiones cerebrales con la depresión: el fascículo arqueado, la corteza prefrontal medial inferior y la corteza temporal anterior (Pujol y Bello, 1997; Feinstein y cols., 2004). Estudios previos han demostrado que la depresión en pacientes con EM es elevada en comparación con pacientes sanos y generalmente va acompañada con intentos suicidas (Patten y cols., 2003).

La alta prevalencia de depresión reportada en estudios previos y en este trabajo nos hace preguntarnos si los pacientes con EM presentan un mayor riesgo de suicidio. En el presente estudio se encontró que el 10.34% de la población tuvo intento de suicidio posterior al diagnóstico de la enfermedad y el riesgo que presentaron fue leve; sin embargo, se debe considerar este riesgo como un grado mayor y brindarle la atención necesaria al paciente para ayudarlo a tener buenas estrategias de afrontamiento hacia su enfermedad.

Los síntomas de ansiedad o trastornos de ansiedad son problemas bastante comunes en la población con EM; sin embargo, reciben menos atención que la depresión. La ansiedad parece aumentar la comorbilidad de la enfermedad, las tasas de trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo y la fobia social son tres veces mayores que en la población general (Poder, 2007; Giordano, 2011). En la mayoría de los casos, los pacientes presentan trastorno mixto de ansiedad y depresión lo cual ocasiona que los pacientes experimenten mayores pensamientos de autolesión, quejas somáticas y mayor disfunción social que cuando los pacientes presentan solo ansiedad, en nuestra población encontramos que el 13.79% presentaban este trastorno (Feinstein y cols., 1999).

Numerosos estudios han reportado la asociación entre depresión, ansiedad y abuso de alcohol (Rubio, 2011). Sin embargo, no hay suficiente evidencia que indique una relación similar en pacientes con EM. Se ha observado que los pacientes que presentan consumo excesivo de alcohol muestran una disminución en la puntuación de calidad de vida, mayor ansiedad, ideación suicida y abuso de sustancias (especialmente cannabis) (Quesnel y Feinstein, 2004; Weiland, 2014). En la población estudiada se detectó que el 3.45% mostraron abuso y dependencia de alcohol de por vida y dependencia de sustancias actual, por lo que es importante analizar en estos pacientes otros factores psicosociales y brindarles la ayuda necesaria para mejorar su calidad de vida.

En años recientes diversos estudios han mostrado que el sistema inmune y la inflamación son factores que contribuyen a diferentes condiciones psiquiátricas, entre ellas la depresión. Algunos estudios indican que los pacientes con EM que presentan depresión muestran un incremento en los niveles circulantes de citocinas proinflamatorias como TNF, IL-1 e IL-6. Estas moléculas son potentes activadores del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y ocasionan la hipersecreción de glucocorticoides adrenales, relacionadas con la depresión (Kim, 2007; Serafini, 2013).

Se han correlacionado las altas concentraciones de citocinas proinflamatorias con la severidad de la depresión en los pacientes con EM. Estas citocinas inducen síntomas depresivos al reducir la liberación de serotonina al espacio sináptico, esto da lugar a la alteración de los circuitos noradrenérgicos y serotoninérgicos (Van Heesch, 2013). Además, se han encontrado una gran concentración de células T CD8+ que expresan IFN γ y TNF (Gold, 2011).

La relación entre la EM y el desarrollo de la depresión es muy estrecha, por años se ha pensado que la alteración en el sistema inmune comienza antes que la depresión; sin embargo, sugerir que la depresión siempre es secundaria a la inflamación es controversial debido a que la depresión por sí misma puede comprometer el sistema inmune (Foley, 1992).

Se ha estudiado el efecto de los tratamientos inmunomoduladores que reciben los pacientes, entre ellos el IFN- β 1a, IFN- β 1b, acetato de glatiramero y fingolimod podrían mejorar la depresión; sin embargo, los resultados confirman que los tratamientos no inducen o exacerban los síntomas de depresión en los pacientes, solo el fingolimod ha demostrado brindar una mejora en los pacientes (Feinstein y cols., 2002; Patten, 2005; Jongen, 2010; Montalban, 2011). Durante varios años se pensó que el deterioro cognitivo y la depresión eran dos dominios independientes; sin embargo, la depresión presenta efectos adversos sobre varios aspectos cognitivos como en la memoria de trabajo, función ejecutiva y procesamiento de la información (Arnett, 1999; Arnett y cols., 2001; Lubrini y cols., 2012). Estudios de imágenes cerebrales provee una explicación para esta comorbilidad; sin embargo, estos estudios no se han completado en pacientes que muestran déficits en la función ejecutiva o la velocidad de procesamiento de la información (Feinstein y cols., 2014).

■ Deterioro cognitivo

La cognición es una de las áreas más afectadas en los pacientes, desde 1991 Rao y colaboradores mostraron que los pacientes padecen de DC y que las áreas de mayor afectación son: memoria verbal, razonamiento abstracto, procesos lingüísticos, atención y memoria espacial (Rao y cols., 1991). Amato y colaboradores en 2001 encontraron que en el 56% de los pacientes evaluados se presentaba DC. Las limitaciones laborales y sociales correlacionaron con el deterioro cognitivo en los pacientes, dejando a un lado el grado de discapacidad física (Amato y cols., 2001).

El DC es una de las comorbilidades de mayor prevalencia en la población con EM, alrededor del 30-70% la padece por lo que es importante que en la valoración clínica se le brinde mayor relevancia. Se considera que el DC es un padecimiento secundario al proceso de desmielinización progresiva que tienen los pacientes. Aunque en México se ha clasificado como DC en trabajos previos de otros grupos de investigación (Macías-Islas y cols., 2015) que evaluaron pacientes con EM, en 2013 se comenzó a emplear el término de trastorno neurocognitivo

menor, de acuerdo al DSM-V, (Palau y cols., 2015) para los padecimientos que de forma secundaria presentan DC, lo cual aplica a los pacientes con EM; por lo que en términos estrictos el trastorno neurocognitivo menor en este trabajo se referirá como DC. En el presente estudio se encontró que, con la prueba MMSE solo el 19% presentó DC; sin embargo, al evaluarlos con la prueba MoCA se obtuvo que el 86% presentaba DC. Esta diferencia entre ambas pruebas se explica por la sensibilidad y la especificidad de cada una de ellas para la detección de DC, siendo la prueba MoCA la de mayor sensibilidad y especificidad en comparación con la prueba MMSE. Diferentes estudios han demostrado esto tanto en población sana como en pacientes con EM. Ahmadi y colaboradores evaluaron a 50 pacientes iraníes con ambas pruebas obteniendo que empleando la prueba MMSE solo el 34% de la población presentaba DC; mientras que con la prueba MoCA el 60% de los pacientes presentaron DC (Ahmadi y cols., 2015).

Como resultado de la evaluación del desempeño cognitivo en este trabajo se obtuvo lo siguiente: el promedio en la puntuación con el MMSE (27.62 ± 1.80) fue más alto que el promedio en el puntaje de la prueba MoCA (22.81 ± 3.14). Como se mencionó previamente el punto de corte de la prueba MMSE es mayor o igual a 26 puntos, si el puntaje del paciente es menor a este se considera que padece DC. Por otro lado, el punto de corte de la prueba MoCA es 25 puntos, si el puntaje del paciente es menor se considera que presenta DC. Como se observa en los resultados obtenidos, la mayor parte de la población presenta DC, por lo que es necesario realizar las recomendaciones pertinentes para que este deterioro no evolucione hacia un trastorno neurocognitivo mayor.

La prueba MoCA presentó mayor sensibilidad en la detección de DC, dado que con esta prueba se observó un mayor porcentaje de pacientes por debajo del punto de corte (86%), mientras que con la prueba MMSE solo el 19% está por debajo del punto de corte. Esta diferencia se puede explicar por la estructura de la prueba MoCA, que evalúa mayor número de dominios de DC y los dominios visual/espacial, memoria y atención presentan ejercicios más complejos que en la prueba MMSE. Estos hallazgos son consistentes con el estudio realizado en 2015 por Ahmadi y colaboradores, donde encontraron puntajes mayores en la prueba

MMSE que en la prueba MoCA. En la figura 8 se muestran los puntajes de las pruebas MMSE y MoCA de los pacientes con EM.

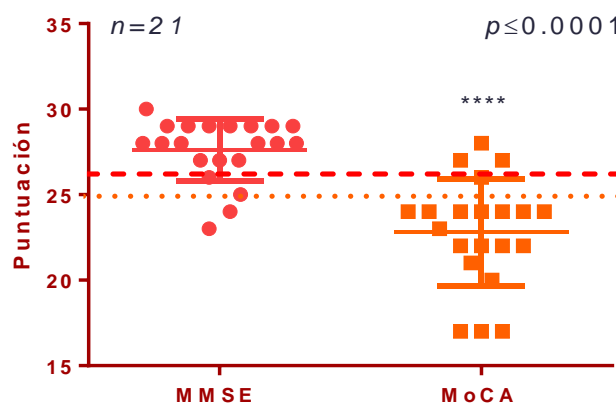


Figura 8. Puntuación de las pruebas examen mínimo del estado mental (MMSE) y determinación cognitiva de Montreal (MoCA). La línea (-) indica el punto de corte de la prueba MMSE y la línea punteada indica el punto de corte para la prueba MoCA. Se utilizó la prueba U de Mann Whitney para comparar las puntuaciones de las pruebas cognitivas. Se encontró diferencia significativa con la prueba MoCA ($p<0.0001$).

Por otro lado, es importante mencionar que las pruebas MMSE y MoCA tienen limitaciones para evaluar el DC de los pacientes con EM ya que ambas pruebas contienen ejercicios con un componente motor que les impide a los pacientes poder realizar de forma adecuada. Por esta razón es importante realizar a cabo pruebas que sean específicas hacia esta población.

En la figura 9 se observa la comparación de la prueba MMSE y la prueba MoCA en ambos sexos, no hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres, posiblemente el tamaño de la muestra no permitió observar dichas diferencias. Se ha observado que en población sana, las mujeres presentan una mayor resistencia a desarrollar deterioro cognitivo en comparación con los hombres, esto puede deberse al entorno social, la estimulación cognitiva, la salud, además de las diferencias en las estructuras cerebrales las cuales muestran resultados favorables en mujeres de edad avanzada (McCarrey y cols., 2016).

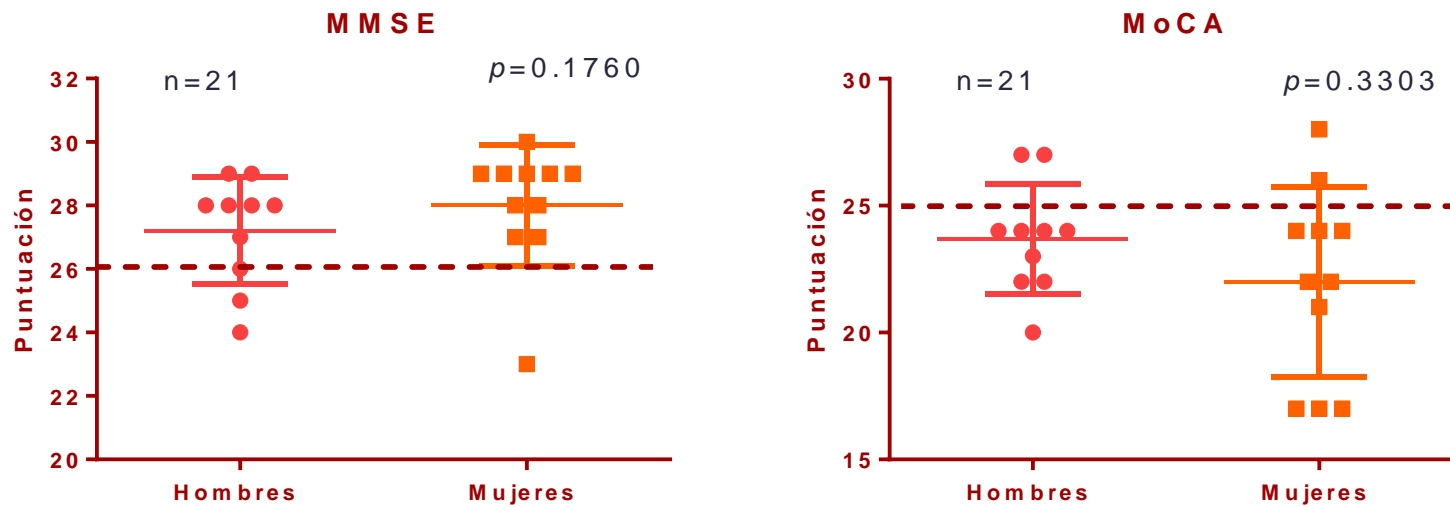


Figura 9. Puntuación de las pruebas examen mínimo del estado mental (MMSE) y determinación cognitiva de Montreal (MoCA) divididos por sexo. La línea punteada en ambos gráficos indica el punto de corte de deterioro cognitivo. Se utilizó la prueba U de Mann Whitney para comparar las puntuaciones de las pruebas cognitivas por sexo. En ambas pruebas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los puntajes entre hombres y mujeres ($p > 0.05$).

En un estudio realizado por Beatty y Aupperle en 2002, se analizaron las diferencias en el DC de hombres y mujeres, obteniendo que los hombres presentaban un mayor deterioro que las mujeres. Una posible explicación que no les fue posible evaluar es el tamaño o la localización de las lesiones cerebrales (Beatty y Aupperle, 2002). Se ha observado que el desempeño cognitivo de los hombres en diferentes dominios es bajo en comparación con las mujeres como función ejecutiva, memoria verbal, procesamiento de la información, memoria de trabajo, atención y velocidad psicomotora (Schoonheim y cols., 2012). Además, se han observado diversos cambios estructurales y anatómicos en el cerebro de pacientes con EM; sin embargo, no se ha hecho énfasis en las diferencias entre hombres y mujeres (Lin y cols., 2017).

Existen numerosos factores que podrían propiciar el desarrollo de DC en estos pacientes, pero hasta el momento no se había determinado el efecto que podría tener el sexo. Se ha observado que las mujeres tienen un mejor pronóstico en comparación con los hombres en cuanto a la evolución del DC hacia el trastorno neurocognitivo mayor, pero no se conocen los factores que podrían estar relacionados con estos pronósticos. Por lo que es necesario llevar a cabo más estudios para brindar ayuda a los pacientes que padecen ambas condiciones.

7.3.1 Dominios afectados

Cada una de las pruebas tiene diferentes dominios para la evaluación de la función cognitiva como visual/espacial-ejecutiva, memoria, atención, orientación, fluidez verbal y cálculo matemático. Cada dominio tiene una puntuación específica, por lo que se realizó la normalización del puntaje de cada dominio y posteriormente se calculó el promedio y la desviación estándar de cada uno (figura 10). Se observa que los dominios de mayor afectación en los pacientes son la función visual/espacial-ejecutiva, atención, memoria y lenguaje.

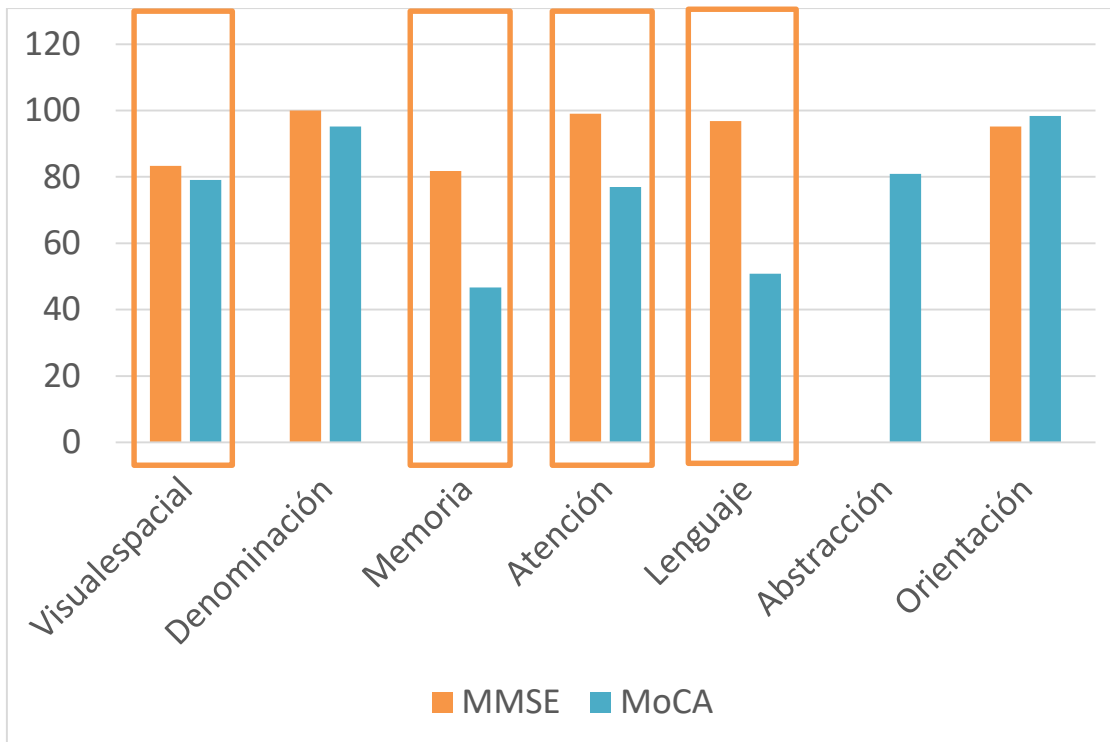


Figura 10. Dominios de mayor afectación en las pruebas MMSE y MoCA.

7.3.1.1 Memoria

En el presente estudio se determinó que el 95% de los pacientes presentaron problemas en este dominio, se ha observado que es la función más afectada en los pacientes, aproximadamente el 40-60% de los pacientes presenta problemas en este dominio, principalmente en la memoria a corto plazo y la memoria explícita a largo plazo con énfasis en la evocación (Grafman y cols., 1991). Los pacientes con el diagnóstico EMRR no presentan una marcada afectación en la memoria, en comparación con los pacientes con diagnóstico EMPP y EMSP; sin embargo, en este estudio pudimos observar que los pacientes con EMRR presentan un grave daño en la memoria a corto plazo, similar a aquellos con diagnóstico EMPP y EMSP. Durante las etapas iniciales de la enfermedad los cambios de potenciales visuales se correlacionan con las alteraciones en la memoria de trabajo durante la codificación y la evocación (Pelosi y cols.,1997).

Antes se pensaba que el déficit en la evocación de la memoria se debía a alteraciones en la recuperación de la información; sin embargo, actualmente se sabe que este déficit se debe a la alteración en la codificación y procesos de almacenamiento de la información. Los pacientes con EM requieren mayor tiempo para codificar la información en pruebas de memoria verbal, en comparación con personas sanas (DeLuca y Barbieri-Berger, 1994). La memoria cotidiana se encuentra afectada hasta en un 25% de los pacientes que presentan dificultades para recordar nombres, caras o la ubicación de un sitio (Calabrese y cols., 1993). La mayoría de los pacientes con el diagnóstico crónico-progresivo tienen alteraciones en esta área (Winkelman y cols., 2007).

7.3.1.2 Atención y procesamiento de la información

En este dominio se observó que el 47.61% de la población presentó problemas. Este déficit de atención se observa en el 12-25% de los pacientes, principalmente en atención selectiva y dividida, atención prolongada y vigilancia (Rao y cols., 1991). Varios estudios han evaluado la atención en estos pacientes empleando diferentes herramientas neuropsicológicas, esto ha mostrado que los pacientes presentan problemas de atención (Balsimelli y cols., 2007). Generalmente en los pacientes con DC, la afectación en este dominio avanza con el paso del tiempo a diferencia de aquellos sin DC; sin embargo, estos últimos presentan una mayor lentitud en la realización de las tareas (Kujala y Portin, 1997). Se han postulado dos tipos de lentitud de procesamiento: lentitud de procesamiento motor y procesamiento cognitivo y motor combinado (DeSonneviller y cols., 2002).

7.3.1.3 Funciones ejecutivas

En este dominio el 76.19% de la población evaluada presentó afectaciones, esto representa un porcentaje similar otros estudios en donde se reporta que alrededor del 71-85% de los pacientes presentan afectación (Cerezo-García y cols., 2015). Otros estudios reportan que 19% de los pacientes presentan alteraciones en este dominio (Rao y cols., 1991). El bajo rendimiento en los pacientes es debido a la incapacidad de comprender los conflictos y por las estrategias en la resolución de los problemas, además se ha correlacionado con daños en el área frontal del cerebro y con atrofia del tálamo (Rao y cols., 1991; Arnett y cols., 1997; Foong y

cols., 1997; Koini y cols., 2016). Este dominio puede estar sesgado en los pacientes debido a que es posible que puedan realizar la tarea que se les solicita; sin embargo, debido a dificultades motoras no les es posible realizar de manera satisfactoria la tarea. Los pacientes con EMPP y EMSP parecen tener una mayor afectación que los pacientes con el tipo recurrente-remitente (Arnett y cols., 1997; Hildebrandt y cols., 2003). En cuanto a la habilidad visual/espacial pocos estudios han evaluado este dominio por lo que los resultados que se han obtenido son escasos y confusos, dependiendo de la prueba que se administre alrededor del 19% de los pacientes presentan bajo rendimiento en comparación con los controles (Rao y cols., 1991; Haase y cols., 2003).

Se han realizado varios estudios para evaluar la cognición principalmente en Norteamérica y en Europa; sin embargo, en Latinoamérica se han reportado pocos estudios que la evalúen. Uno de ellos se realizó en Argentina por Cáceres y colaboradores en donde evaluaron a 111 pacientes con EM empleando la Batería breve repetible de neuropsicología (BRB-N, por sus siglas en inglés) y obtuvieron que el 43.2% de la población presentaba DC (Cáceres y cols., 2011). Otro estudio se realizó en población mexicana, en este participaron 177 personas con EM y se detectó que el 64% de los pacientes presentaba DC (Macías-Islas y cols., 2015).

Desde 1991 el DC en esta población se ha relacionado de manera significativa con las lesiones que presentan en la RMN, principalmente en áreas como ganglios basales y materia gris subcortical. Sin embargo, varios estudios indican que existen más factores que podrían estar relacionados con el desarrollo de DC como la deficiencia de vitamina D ya que puede ocasionar inflamación en el SNC, acumulación de la proteína beta amiloide, alteración en concentración de citocinas, alteración de neurotransmisores y disfunción de macrófagos; la baja concentración de hormonas tiroideas debido a cambios neurodegenerativos que ocasionan la disminución en la secreción de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH, por sus siglas en inglés) y por ende la disminución en la secreción de la hormona estimuladora de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés); la hipercolesterolemia por su papel en el metabolismo de lípidos (Rao y cols., 1991; Gan y Pearce, 2012; Gezen-Ak y cols., 2014; Moon, 2016).

7.3.1.4 Deterioro cognitivo y resonancia magnética por imagen (RMI)

La RMI se ha considerado como la técnica más sensible para la detección y el pronóstico de la EM debido a que puede mostrar en tiempo y en espacio la diseminación de las lesiones. La administración de gadolinio potencia la identificación y caracterización de las lesiones. Se ha observado que el realce con gadolinio en una lesión es un indicativo de actividad inflamatoria, esto debido a que: las lesiones de nueva aparición son las que muestran realce; estas son más numerosas durante la etapa recurrente; la duración del realce es de 2 a 8 semanas; cada lesión activa en la médula correlaciona con la aparición de más síntomas y el número de lesiones con realce correlaciona con las concentraciones de la PBM en el LC (Rovira, 2001).

La resonancia magnética ha sido ampliamente utilizada para entender y determinar el mecanismo responsable del DC en los pacientes con EM. Dicho deterioro puede ser evidente en la RMI al mostrar lesiones neuronales con diferentes volúmenes y ubicaciones además de la presencia de atrofia, esto puede ayudar a determinar el diagnóstico de DC (DeLuca y cols., 2015).

En la figura 11a se observan las lesiones más frecuentes que se presentaron en el grupo que evaluamos, entre las que se encuentran las periventriculares (entre los que se encuentran los dedos de Dawson), yuxtacorticales y en columna vertebral. Las lesiones yuxtacorticales se definen como aquellas que se encuentran presentes en la subcorteza cerebral y las lesiones cercanas a los ventrículos se conocen como periventriculares (Ashrafi y cols., 2015). En la figura 11b se observa la frecuencia de las lesiones que llegan presentaron los pacientes con EM de este estudio, y se debe considerar que estas lesiones varían entre la población. Aún se desconoce el mecanismo mediante el cual se determina el área que será dañada por el sistema inmune. Además, se encontró que en el 80% de los pacientes no se presentaron lesiones activas, mientras que en el 20% restante mostraron actividad al momento del estudio (figura 11c).

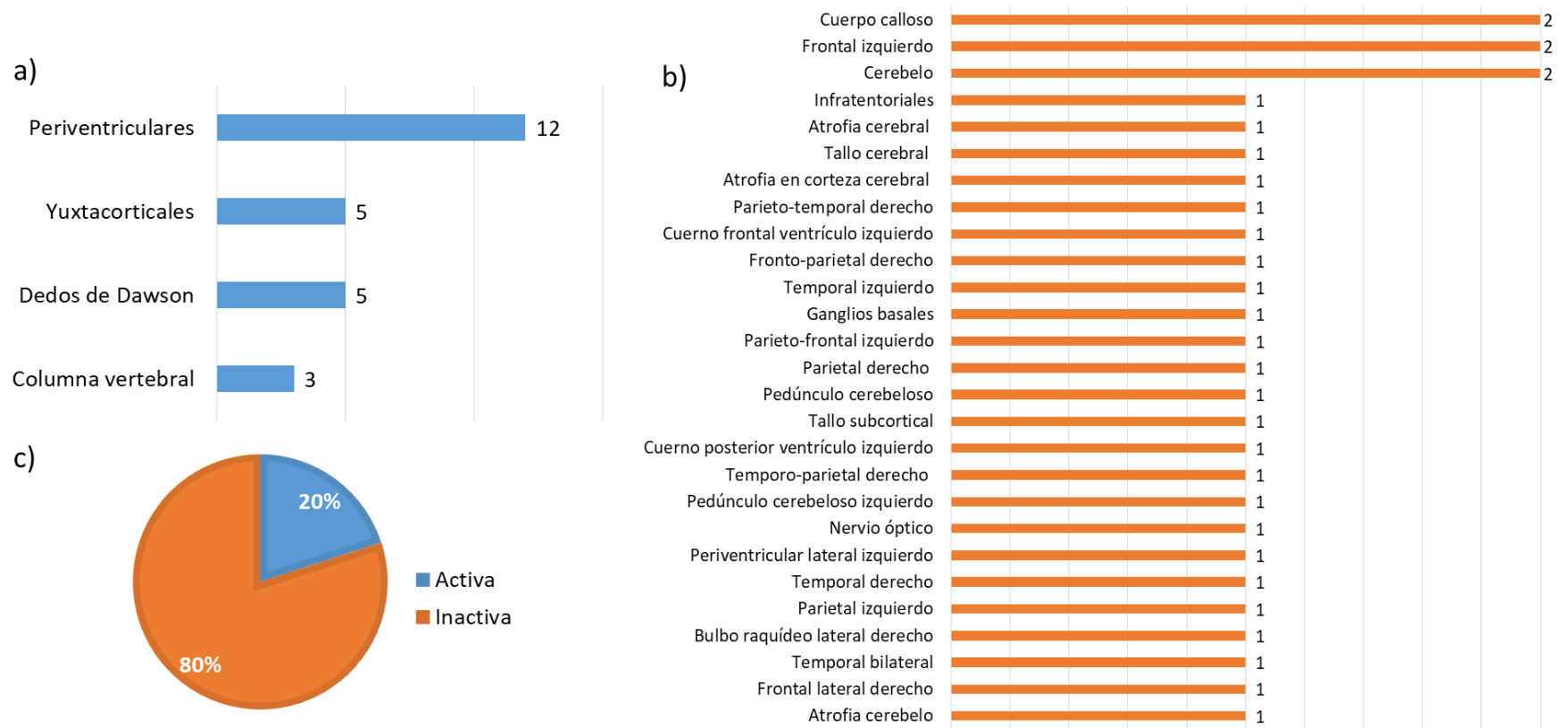


Figura 11. a) Lesiones de mayor frecuencia en la esclerosis múltiple. b) Lesiones presentadas en los pacientes en la RMI. c) Actividad de las lesiones.

De acuerdo con la literatura, las lesiones más características de la EM son: dedos de Dawson, lesiones ovoides, en cuerpo calloso y lesiones asintomáticas en médula espinal (Traboulsee y Li, 2006), algunas de estas lesiones se encontraron presentes en el 47.61% del grupo evaluado en el presente estudio (figura 11). Sin embargo, es importante mencionar que los estudios que se obtuvieron de algunos pacientes no son recientes, por lo que posiblemente algunos podrían presentar más o menos lesiones en la actualidad.

Varios estudios han determinado la correlación del tamaño de las lesiones de la RMI con la prueba MoCA, con los diferentes dominios cognitivos, los cambios en el cerebro, ventrículos y volumen cerebral (Ashrafi y cols., 2015). Se observó que los pacientes con DC presentaban también atrofia cerebral severa. Además se ha demostrado la correlación entre el DC con el volumen de las lesiones y la atrofia cerebral (Ashrafi y cols., 2015). En el presente estudio se observó que solo el 14.28% de la población presentó atrofia cerebral, dicha atrofia ha correlacionado en varios estudios con la progresión de la enfermedad y con DC; sin embargo, actualmente no existen protocolos estandarizados que puedan medir la atrofia fácilmente, por lo que se requieren mejores métodos para determinarla en el examen de rutina de los pacientes. Algunas de las lesiones que se han relacionado con el DC en los pacientes, además del volumen cerebral, son: volumen del tálamo, lóbulo temporal medio y el grosor de la materia gris cortical (Wattjes y cols., 2015). En el presente estudio se observó que el resto de la población evaluada que no presentó atrofia, si mostró DC por lo que otros factores podrían estar ocasionando esta condición en los pacientes. Se deben llevar a cabo más pruebas para determinar si se encuentran afectadas más áreas en estos pacientes y correlacionarlas con el DC.

Existen algunos factores clínicos que pueden enmascarar o agravar el DC como la depresión, fatiga, discapacidad física y fármacos. Algunos de estos últimos como antidepresivos, anticonvulsivos, antiespásticos, esteroides o neurolépticos pueden ocasionar déficit de atención en los pacientes.

En estudios previos se ha observado que el 90% de los pacientes presentan quejas de fatiga, lo cual afecta la calidad de vida y el ámbito laboral (Krupp, Alvarez y cols., 1988; Engel y cols., 2004; Hernández-Ledesma y cols., 2018). Además, varios pacientes han mencionado que la fatiga disminuye su desempeño cognitivo (Parmenter y cols., 2003).

Hasta el momento no se ha reportado la influencia de la fatiga sobre el DC; sin embargo, varios estudios han mostrado que la fatiga puede incrementar el DC y este mismo ocasiona un mayor agotamiento (Winkelmann y cols., 2007). Un estudio realizado por Krupp y colaboradores mostraron que el DC puede ocasionar un mayor agotamiento; sin embargo, la fatiga no ocasiona DC (Krupp y Elkins, 2000). Aunque en el presente estudio no se evaluó este aspecto en los pacientes, es importante considerarlo para futuros análisis y de esta manera determinar el efecto de la fatiga sobre el DC en la población.

Otro de los factores de confusión es la depresión, en este estudio se observó que los pacientes que presentaron síntomas de depresión actual también padecen de DC. Arnett y colaboradores mostraron la influencia del DC sobre la depresión: el DC puede ocasionar depresión si los pacientes tienen una estrategia de afrontamiento evitativa y muestran bajos niveles de afrontamiento activo. Ambos factores son un círculo vicioso dado que el paciente que presenta DC puede llegar a manifestar síntomas de depresión y esto puede dar lugar a incrementar el DC (Arnett y cols., 2002).

Aun se tienen dificultades para diferenciar la depresión, fatiga y DC en la práctica clínica dado que aún no existen pruebas de detección global por lo que es necesario realizar pruebas específicas que puedan ayudar a determinar con precisión el DC en los pacientes (Winkelmann y cols., 2007).

Por otro lado la discapacidad física podría ser un factor de confusión en la evaluación de DC. En el presente estudio se evaluó este aspecto a los pacientes con la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés). Este es uno de los instrumentos más empleados para evaluar la progresión de la EM. En esta escala un Neurólogo asigna la puntuación de 0 a 10 con

incremento de 0.5 unidades que representan mayores niveles de discapacidad (Navarro Chumbes y cols., 2010).

En el presente estudio se encontró que en promedio los pacientes presentan una puntuación de 1.5 ± 1.708 con un intervalo de 0 a 6 (figura 12), es decir que la población en general se encuentra dentro de la discapacidad mínima. En un estudio realizado en población brasileña se obtuvo que el promedio de EDSS fue de 3.4 ± 1.3 puntos, es decir que presentan una discapacidad moderada (de Caneda y de Vecino, 2016). En otro estudio realizado en población italiana se obtuvo un promedio de 3.52 ± 1.9 , mostrando una discapacidad moderada (Sacca, y cols., 2016). Estas puntuaciones son altas en comparación con la obtenida en el presente estudio en población queretana, la cual se encuentra en una discapacidad mínima. Además, se observó que el 38.10% de los pacientes no presentaron discapacidad física, pero tan solo el 19.04% no mostraron DC. Por otro lado el 23.8% obtuvo una puntuación mayor a 2.5 en la escala, es decir que presentan discapacidad moderada y también presentan DC. Es importante mencionar que dicha discapacidad podría ser un factor a considerar para la evaluación del DC dado que los pacientes podrían realizar las tareas que se les solicitan en las pruebas; sin embargo, debido a su discapacidad motora podrían no ser capaces de realizarlas adecuadamente. Se ha observado que algunos pacientes pueden tener problemas mínimos de discapacidad acompañados de DC y a la inversa, hay pacientes sin deterioro cognitivo pero con graves problemas de discapacidad (Ruggieri y cols., 2003).

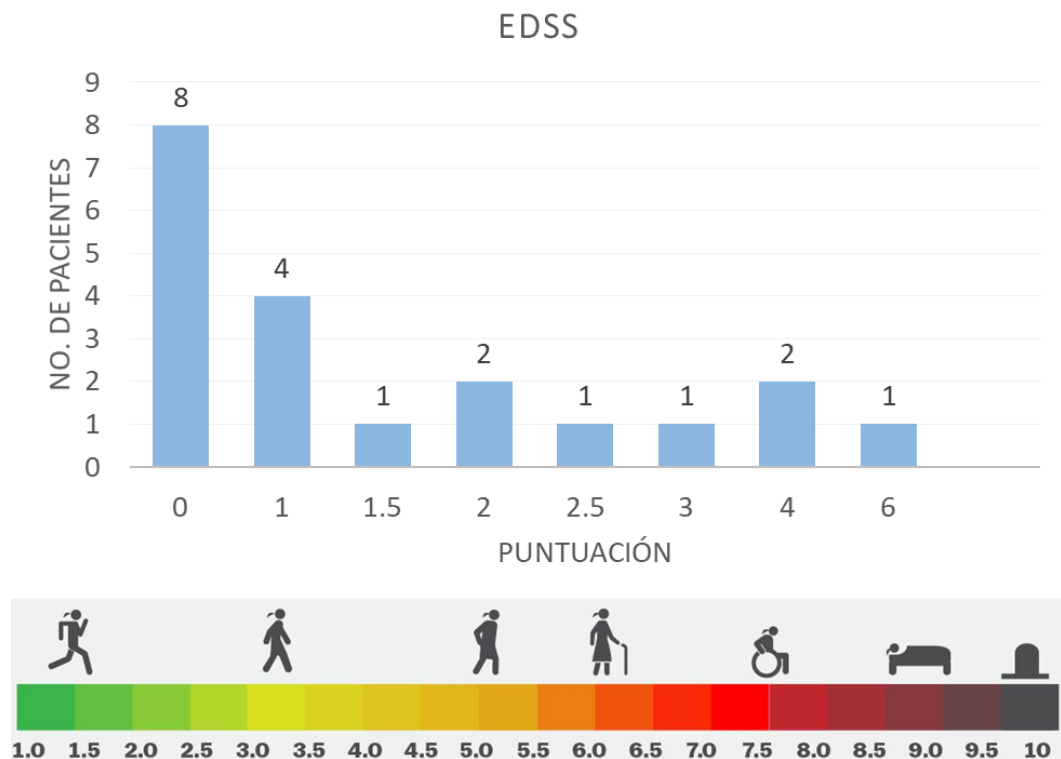


Figura 12. Puntuaciones obtenidas en la escala de discapacidad global expandida (EDSS).

Para determinar la manera en la que afecta la discapacidad en el desempeño cognitivo se llevó a cabo la prueba de correlación entre la EDSS y las pruebas cognitivas obteniendo una correlación significativa con la prueba MoCA (figura 13). Se observó que a mayor discapacidad los pacientes muestran DC, estos resultados concuerdan con aquellos reportados por Cáceres y colaboradores en 2011, los cuales evaluaron a 111 pacientes con EM mostrando que los pacientes que presentaban DC, también tenían mayor discapacidad (Cáceres y cols., 2011; Patti y cols., 2015). Sin embargo, hay estudios que no muestran dicha correlación como el realizado por de Caneda y colaboradores en 2016 los cuales evaluaron a 34 pacientes con la prueba cognitiva BICAMS y se evaluó la discapacidad física con la EDSS, mostrando que no había correlación entre el DC y la discapacidad (de Caneda y de Vecino, 2016). Esta heterogeneidad entre los resultados es debido a diferentes factores como la población estudiada, los instrumentos empleados para evaluar la cognición, factores psicosociales, entre otros.

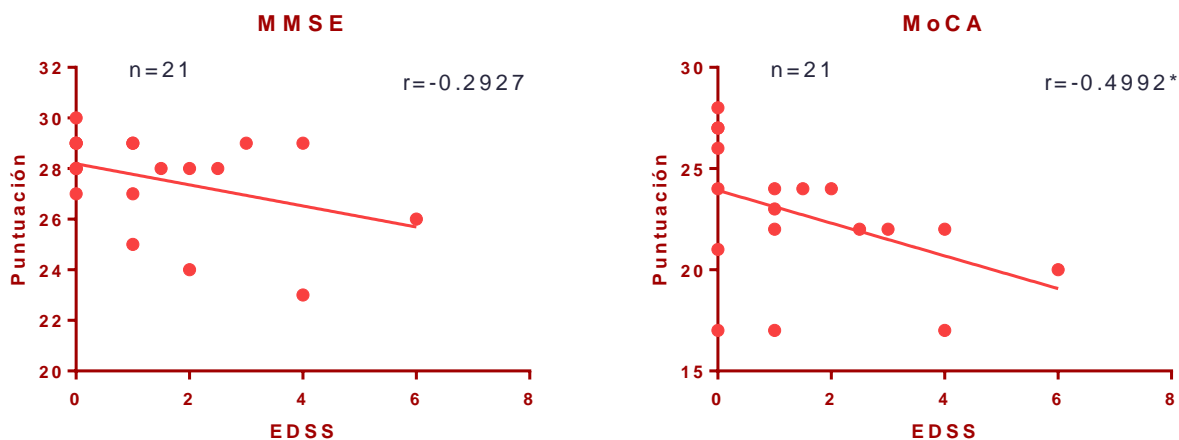


Figura 13. Comparación entre las puntuaciones de las pruebas cognitivas MMSE y MoCA con las puntuaciones del EDSS. Se utilizó la correlación de Spearman entre la puntuación de la escala de discapacidad con las pruebas cognitivas. Hubo correlación significativa con la prueba MoCA ($p=0.0106$).

El DC es un síntoma invisible que afecta de manera considerable la calidad de vida de los pacientes con EM, por lo que es importante que se realice un diagnóstico temprano para que, de esta manera sea posible brindarles herramientas a los pacientes que los ayuden a retardar la aparición del DC. Al parecer se presenta cierto tipo de deterioro en los pacientes previo a la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad. Los estudios de imagen brindan correlaciones interesantes entre el DC y la EM, algunos estudios de evaluación de la conectividad funcional muestran que tanto el DC como la EM comparten una fisiología subyacente con otros procesos de la cognición como el envejecimiento (Lovera y Kovner, 2012).

■ Cuantificación de las concentraciones séricas de vitamina B12.

En el presente estudio se analizó la concentración sérica de vitamina B12 y se observó que los pacientes presentan un promedio de 371.90 ± 124 pg/ml, la cual se encuentra dentro de los parámetros adecuados (≥ 271.07 pg/ml), solo el 4.76% de los pacientes presentó una concentración moderadamente baja de vitamina B12. Es decir que la mayoría de los pacientes presentan un adecuado consumo de esta

vitamina. En México no se cuentan con datos suficientes sobre la prevalencia de deficiencia de vitamina B12 en adultos, solo hay un reporte sobre niños de 1 a 6 años en los cuales se encontró que el 3.2% de 2099 niños padecían de deficiencia, principalmente en niños de 1 año (Cuevas-Nasu y cols., 2012) y otro reporte en mujeres mexicanas indicó que la deficiencia de vitamina B12 fue de 1.9% de una muestra de 4,263 mujeres en edades de 20 a 49 años (Shamah-Levy y cols., 2015).

En varios estudios se ha mencionado que los pacientes con EM pueden llegar a presentar una disminución en la concentración de vitamina B12 debido a que requieren de una mayor demanda para llevar a cabo el proceso de reparación de la mielina conocida como remielinización (Miller y cols., 2005). Diversos estudios han mostrado que los pacientes con EM podrían presentar deficiencia de vitamina B12 (Goodkin y cols., 1994); sin embargo, en el presente estudio no se encontró esta deficiencia en los pacientes. Algunos de los estudios en los que han demostrado Los resultados obtenidos en el presente estudio concuerdan con varios grupos de investigación en donde muestran que la población con EM presenta concentraciones adecuadas de vitamina B12 (Najafi y cols., 2012; Moghaddasi y cols., 2013).

Se realizó además el análisis de vitamina B12 por sexo y se encontró que la concentración promedio en hombres fue de 381 ± 132.17 pg/ml y en mujeres fue de 387 ± 125.31 pg/ml. Ambos sexos presentan concentraciones adecuadas de vitamina B12 de acuerdo al sexo y a su edad (Institute of Medicine, 1998). El resultado que se obtuvo en mujeres es similar a lo reportado en 2015 por Shamah-Levy y colaboradores en donde se evaluó la concentración de vitamina B12 en mujeres mexicanas y se observó que la concentración promedio fue de 366.4 pg/ml con intervalo de 276.3-356.7 pg/ml (Shamah-Levy y cols., 2015). Es decir que tanto las mujeres mexicanas como las que participaron en nuestro estudio presentan concentraciones adecuadas de esta vitamina En la figura 14 se observan las concentraciones entre hombres y mujeres.

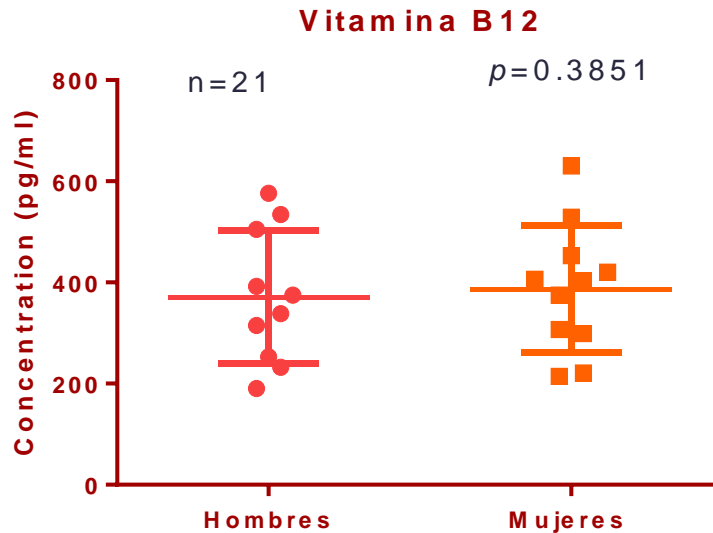


Figura 14. Comparación entre la concentración sérica de vitamina B12 entre hombres y mujeres. Se utilizó la prueba U de Mann Whitney para comparar las concentraciones séricas de vitamina B12 entre hombres y mujeres. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p > 0.05$).

Diversos estudios han estudiado el efecto del sexo en las concentraciones de vitamina B12; sin embargo, la evidencia no ha sido suficiente para poder determinar diferencias cuantitativas en ambos sexos (Institute of Medicine, 1998). En un estudio reciente en población sana del Medio Este se evaluó la diferencia en la concentración de vitamina B12 entre hombres y mujeres. Se observó que los hombres tienen un mayor riesgo a padecer deficiencia en comparación con las mujeres. Esto puede deberse tanto a la dieta como a factores genéticos (Margalit y cols., 2018). Sin embargo, se deben realizar más estudios para poder determinar qué factores podrían propiciar que los hombres presenten este riesgo. Además de que es necesario realizar estudios en población mexicana evaluando esta vitamina en hombres y mujeres.

■ Cuantificación de las concentraciones séricas de folatos.

Además de analizar las concentraciones de vitamina B12, se realizó el análisis de la concentración sérica de folatos y se obtuvo que el promedio fue de 10.51 ± 6.58 ng/ml. Esta concentración se encuentra dentro de los parámetros

adecuados (≥ 4.9 ng/ml). Es importante mencionar que numerosos estudios han mencionado que los pacientes presentan deficiencias de esta vitamina; sin embargo, en este estudio se observó que todos los pacientes presentaron concentraciones adecuadas (Vrethem y cols., 2003; Kocer y cols., 2009; Moghaddasi y cols., 2013). Esto podría deberse a que el consumo de estas vitaminas en los pacientes es adecuado (≥ 200 $\mu\text{g}/\text{día}$); sin embargo, es importante mencionar que no se les realizó una frecuencia de alimentos por lo que no se podría determinar la cantidad de alimentos que consumen y que contengan folatos. Actualmente no se cuentan con estudios que evalúen la concentración de folatos en población adulta en México, solo se encontró un estudio realizado en población infantil por Cuevas-Nasu y colaboradores en 2012. En el reporte realizado por ENSANUT no se cuenta con la información suficiente para determinar cómo se encuentra la población mexicana en cuanto al consumo de folatos, ni la concentración en sangre de esta vitamina. Es importante realizar más estudios para determinar cómo se encuentra la población en cuanto a esta vitamina.

El consumo de folatos es diferente en hombres y mujeres en las diferentes etapas del desarrollo. En el presente estudio se comparó a hombres y mujeres, la concentración promedio de ambos grupos fue de 8.89 ± 3.08 ng/ml y 11.98 ± 8.28 ng/ml, respectivamente. Tanto hombres como mujeres presentaron concentraciones adecuadas de folatos de acuerdo con su sexo y edad (figura 15) (Institute of Medicine, 1998). Las concentraciones encontradas en mujeres son similares a las reportadas por Shamah y colaboradores, en donde se encontró una concentración de 11.6 ng/ml, la cual se encuentra dentro de parámetros normales. A diferencia de otros estudios en los cuales se ha observado que las mujeres tienen mayor deficiencia de folatos, esto en población europea (González-Gross y cols., 2012). Otros estudios realizados en población china han mostrado que los hombres son los que presentan deficiencia de folatos (Hao y cols., 2003).

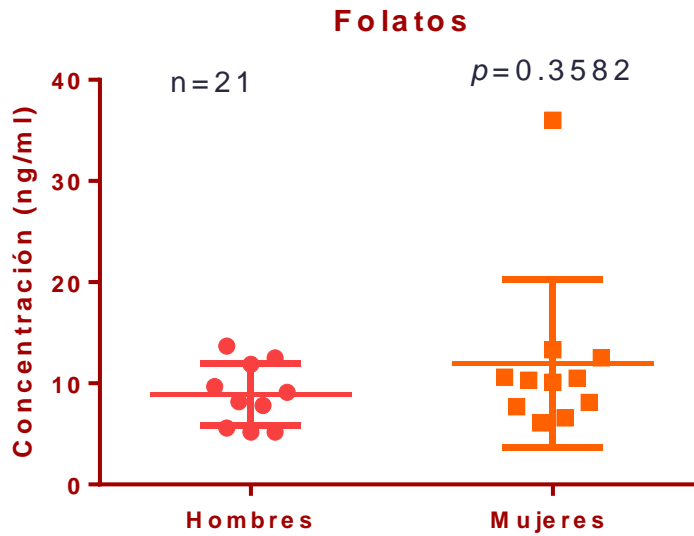


Figura 15. Comparación de la concentración sérica de folatos entre hombres y mujeres. Se utilizó la prueba U de Mann Whitney para comparar las concentraciones séricas de folatos entre hombres y mujeres. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p > 0.05$).

Relación entre los niveles séricos de vitaminas y el desempeño cognitivo

Se realizó la correlación entre las concentraciones de vitamina B12 y folatos con la puntuación de las pruebas cognitivas MMSE y MoCA (figura 16). No se observó una correlación significativa entre las concentraciones de vitaminas y el DC de los pacientes, esto podría deberse al tamaño de muestra empleado. Nuestros resultados son contrarios a un estudio realizado en población egipcia, en donde se reportaron correlaciones significativas entre la vitamina B12, folatos y las pruebas para evaluar su desempeño cognitivo (Fahmy y cols., 2018). La heterogeneidad en los resultados puede explicarse por el tamaño de la población, la edad y el tipo de pruebas cognitivas realizadas.

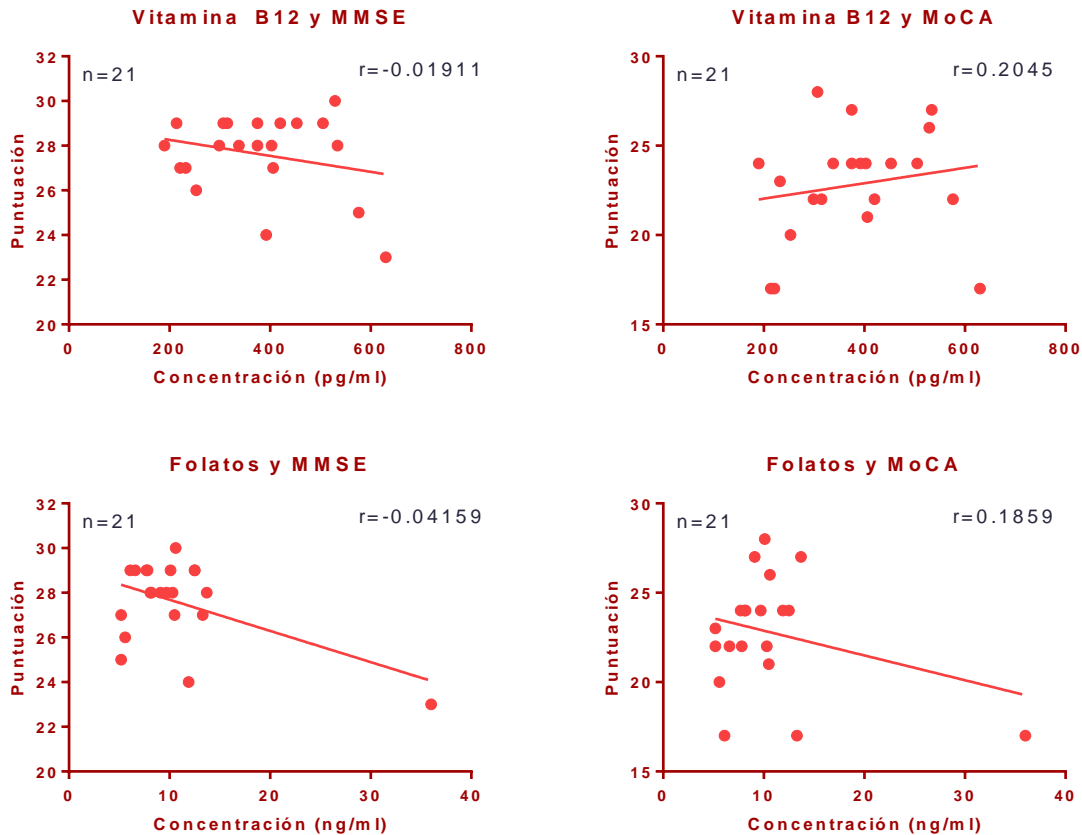


Figura 16. Correlación entre la concentración séricas de vitamina B12 y folatos con la función cognitiva. Se utilizó la correlación de Spearman entre las concentraciones de vitamina B12 y folatos con las puntuaciones de las pruebas MMSE y MoCA. No hubo correlación significativa en ninguno de los grupos ($p > 0.05$).

Varios estudios en diferentes poblaciones han relacionado las bajas concentraciones en suero de vitamina B12 y folatos en pacientes sanos, con el desarrollo de DC (Seal y cols., 2002; Hvas y cols., 2004; Eussen y cols., 2006; McMahon y cols., 2006; Vogel y cols., 2009). Mientras que otros estudios muestran concentraciones adecuadas de ambas vitaminas en personas sanas y además DC, lo cual concuerda con los resultados obtenidos en el presente estudio (Tangney y cols., 2009; Castillo-Lancellotti y cols., 2014; Horvat y cols., 2016; Hooshmand y cols., 2016). Se han asociado otros metabolitos como homocisteína y ácido metilmalónico, incluso la holotranscobalamina con el DC, más que con vitamina B12

(Hin y cols; 2006). Sin embargo, es necesario realizar más estudios para determinar si se está llevando a cabo el adecuado procesamiento de la vitamina B12 y los folatos además de evaluar los metabolitos involucrados en el ciclo de la metionina y cuantificar la PBM para poder determinar el impacto que pueden llegar a tener estas vitaminas en las lesiones de los pacientes en el aspecto cognitivo.

Por otro lado se realizó el análisis de correlación entre los dominios de la prueba MoCA y las concentraciones de vitamina B12 (figura 17). No hubo correlaciones significativas. En comparación a lo obtenido por Fahmy y colaboradores en donde obtuvieron correlaciones con los dominios de lenguaje, habilidades visual-espacial/ejecutivas, memoria, atención y procesamiento de la información (Fahmy y cols., 2018). Sin embargo, se debe de considerar que las pruebas empleadas para determinar DC son diferentes en ambos estudios.

Se han realizado estudios para determinar la manera en la que la vitamina B12 influye en los dominios cognitivos, algunos estudios han encontrado correlaciones entre la vitamina B12 y sus metabolitos con la función ejecutiva y la memoria en adultos mayores, es decir que a mayor concentración mejor cognición en estos dominios, pero los resultados no son consistentes (Tangney y cols., 2009; Doets y cols., 2013). Además se han llevado a cabo estudios con RMI en adultos mayores donde no se han obtenido resultados concretos en cuanto a la vitamina B12, pero si con sus metabolitos como el ácido metilmalónico (AMM), el cual reduce el volumen cerebral y la homocisteína se ha relacionado con infartos cerebrales (Tangney y cols., 2011). Varios estudios prospectivos de cohorte en adultos mayores han relacionado la concentración sérica de vitamina B12 con los dominios cognitivos como la memoria, función ejecutiva, velocidad y lenguaje pero la información es inconsistente (Doets y cols., 2013).

Como se mencionó previamente, en el presente estudio no se contó con la RMI actual de todos los pacientes, por lo que no fue posible llevar a cabo la correlación entre las áreas lesionadas y la función cognitiva. Se deben de realizar más análisis para determinar la manera en la que la vitamina B12 afecta los dominios cognitivos en estos pacientes.

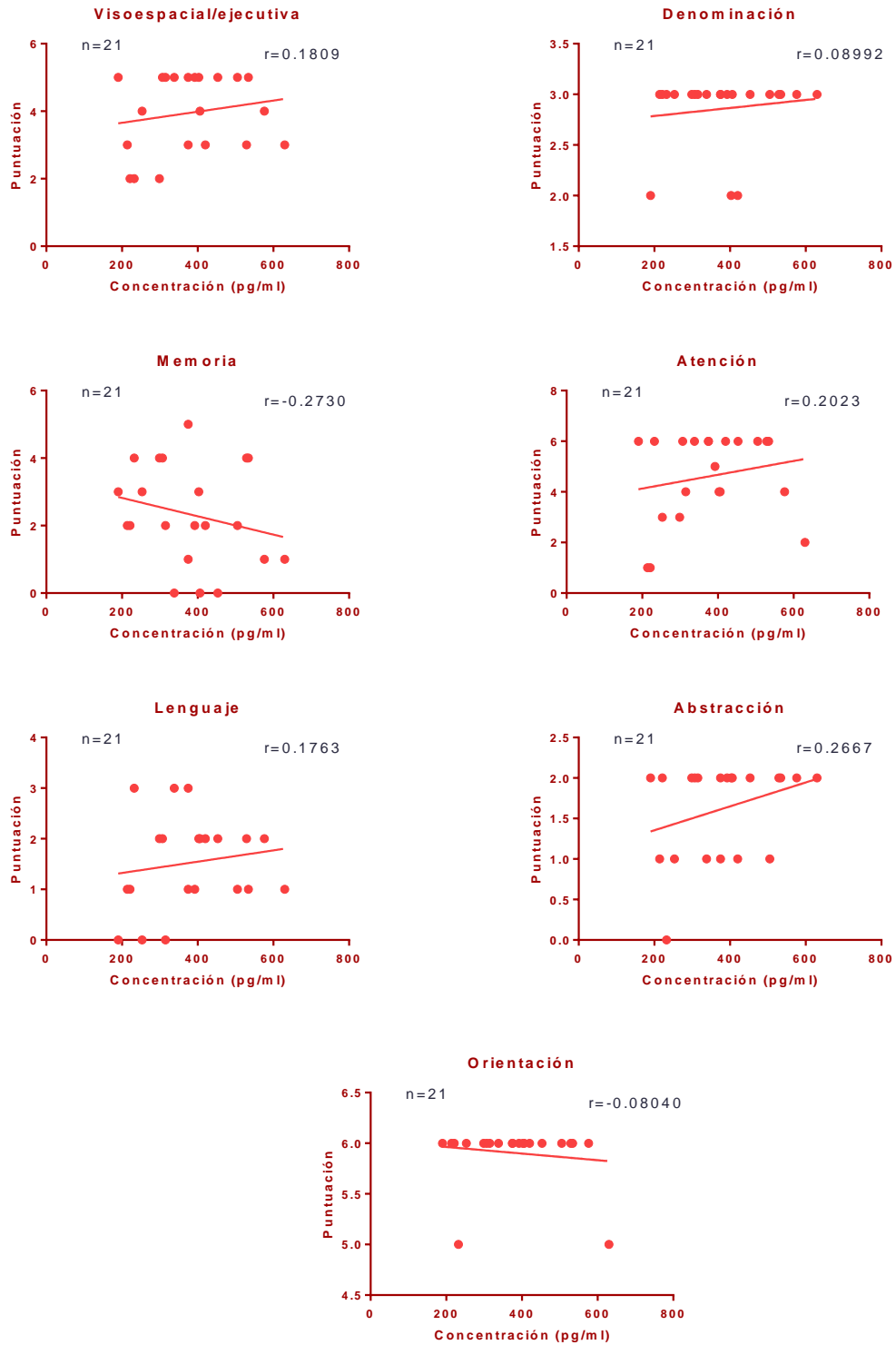


Figura 17. Correlación entre las concentraciones séricas de vitamina B12 y los dominios de la prueba MoCA. Se utilizó la correlación de Spearman entre las concentraciones de vitamina B12 con las puntuaciones de los dominios de la prueba MoCA. No hubo correlaciones significativas.

También se realizó la correlación de los dominios de la misma prueba con folatos. No hubo diferencias significativas (figura 18). En comparación a lo obtenido por Fahmy y colaboradores, en donde encontraron correlación positiva con lenguaje (Fahmy y cols., 2018). Se han realizado estudios en adultos mayores para determinar el efecto de los folatos sobre los dominios cognitivos y se encontraron asociaciones positivas entre la fluidez verbal y la memoria inmediata (Horvat, y otros, 2016). Como se mencionó previamente esta heterogeneidad en los resultados podría deberse tanto al tamaño de la muestra, la edad de la población, y las pruebas empleadas.

Además, para determinar la manera en la que los folatos afectan los diferentes dominios cognitivos se han realizado estudios empleando RMI; sin embargo, no se han observado relaciones significativas entre las concentraciones de folatos y la cognición, solo se han observado relaciones entre el AMM y la homocisteína como se mencionó anteriormente (Tangney y cols., 2011; Hooshmand y cols., 2016). Es necesario llevar a cabo más análisis empleando la RMI para evaluar de qué manera los folatos participan en la función cognitiva, especialmente en los pacientes con EM.

Diferentes estudios han demostrado que los folatos, la vitamina B12 y la homocisteína podrían estar relacionados con diferentes dominios cognitivos. Por ejemplo, se ha relacionado la concentración elevada de homocisteína con una disminución en la velocidad de procesamiento de la información; a bajas concentraciones de folato se les ha relacionado con una disminución en la memoria; y la baja concentración de vitamina B12 se le ha relacionado con la disminución en la velocidad de procesamiento y en memoria (Morris, 2012). Sin embargo, hasta el momento se desconoce la manera en la que estas vitaminas participan en la cognición, es necesario realizar más estudios para determinar la manera en la que afectan los diferentes dominios cognitivos.

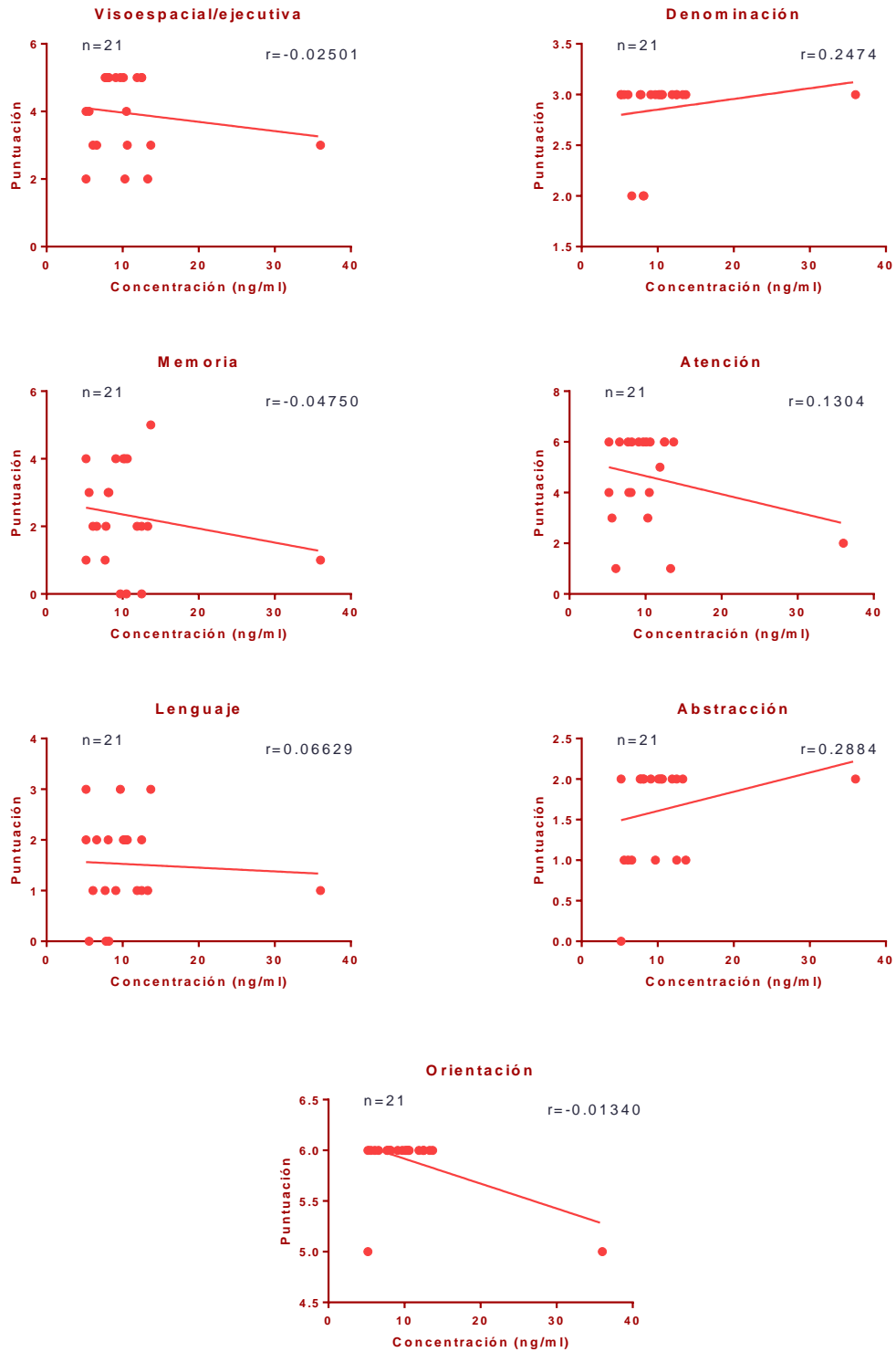


Figura 18. Correlación entre las concentraciones séricas de folatos y los dominios de la prueba MoCA. Se utilizó la correlación de Spearman entre las concentraciones de folatos con las puntuaciones de los dominios de la prueba MoCA. No hubo correlaciones significativas.

Se dividió a la población en hombres y mujeres para determinar el efecto que tiene el sexo sobre la función cognitiva y en la concentración de vitamina B12 y folatos. Se analizó la correlación de vitamina B12 y folatos con los puntajes de las pruebas MMSE y MoCA en hombres (figura 19). Hubo correlación significativa con folatos y MoCA ($p=0.0060$). Esto podría ser indicativo de que entre mayor concentración de folatos, la función cognitiva es mejor.

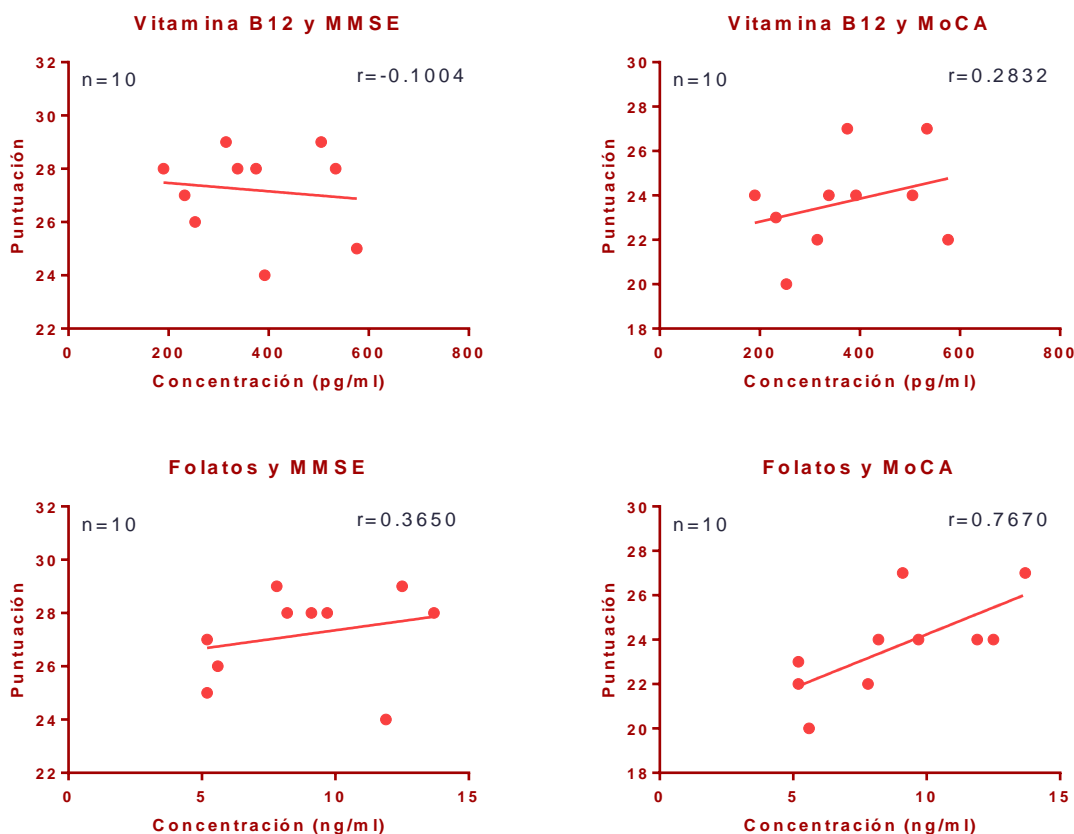


Figura 19. Correlación entre las concentraciones séricas de vitamina B12 y folatos con la función cognitiva en hombres. Se utilizó la correlación de Spearman entre las concentraciones de vitamina B12 y folatos con las puntuaciones de las pruebas MMSE y MoCA en hombres. Hubo correlación significativa con folatos y MoCA ($p=0.0060$).

Un estudio realizado en población adulta sana en Europa Central y del Este mostraron una asociación positiva entre las concentraciones de folatos y los dominios cognitivos, es decir que a mayor concentración de folatos mejor

puntuación en memoria inmediata y en lenguaje, de acuerdo con las pruebas cognitivas aplicadas en este estudio. Sin embargo, estos resultados no implican que la suplementación con folatos puede ayudar a mejorar la cognición de los pacientes, se requieren de estudios a largo plazo y pruebas aleatorias para determinar el papel de estas vitaminas en el DC (Horvat y cols., 2016).

Para determinar de qué manera se podrían relacionar las vitaminas con los dominios afectados en hombres se realizó el análisis de vitamina B12 con los dominios de la prueba MoCA (figura 20), sin mostrar correlaciones significativas con los dominios de las pruebas. Se observó que la concentración de vitamina B12 no parece afectar los dominios cognitivos en los hombres.

Se han realizado numerosos estudios para determinar la manera en la que la vitamina B12 se relaciona con el DC, pero los estudios han encontrado relaciones con concentraciones bajas o deficientes de esta vitamina. Algunas de las relaciones que se han encontrado en poblaciones de adultos mayores son con los dominios de memoria, función ejecutiva, velocidad de procesamiento de la información y lenguaje. Es decir que, a menor concentración de la vitamina, disminuye su capacidad para realizar las tareas cognitivas (Doets y cols., 2013). Sin embargo, en el presente estudio no se encontraron relaciones similares a las encontradas en la literatura.

Además se han sugerido varios mecanismos mediante los cuales ocurre el DC asociado a concentraciones normales-bajas de vitamina B12: atrofia cerebral y daño a la materia blanca. Se ha asociado el daño a la materia blanca de la médula espinal y el cerebro con el daño a la mielina, como resultado de la deficiencia en la metilación de la PBM. En un estudio realizado en participantes de Rotterdam se encontró daño en la materia blanca relacionado con el estatus de vitamina B12, esto fue como resultado de concentraciones bajas de esta vitamina (Lau y cols., 2009).

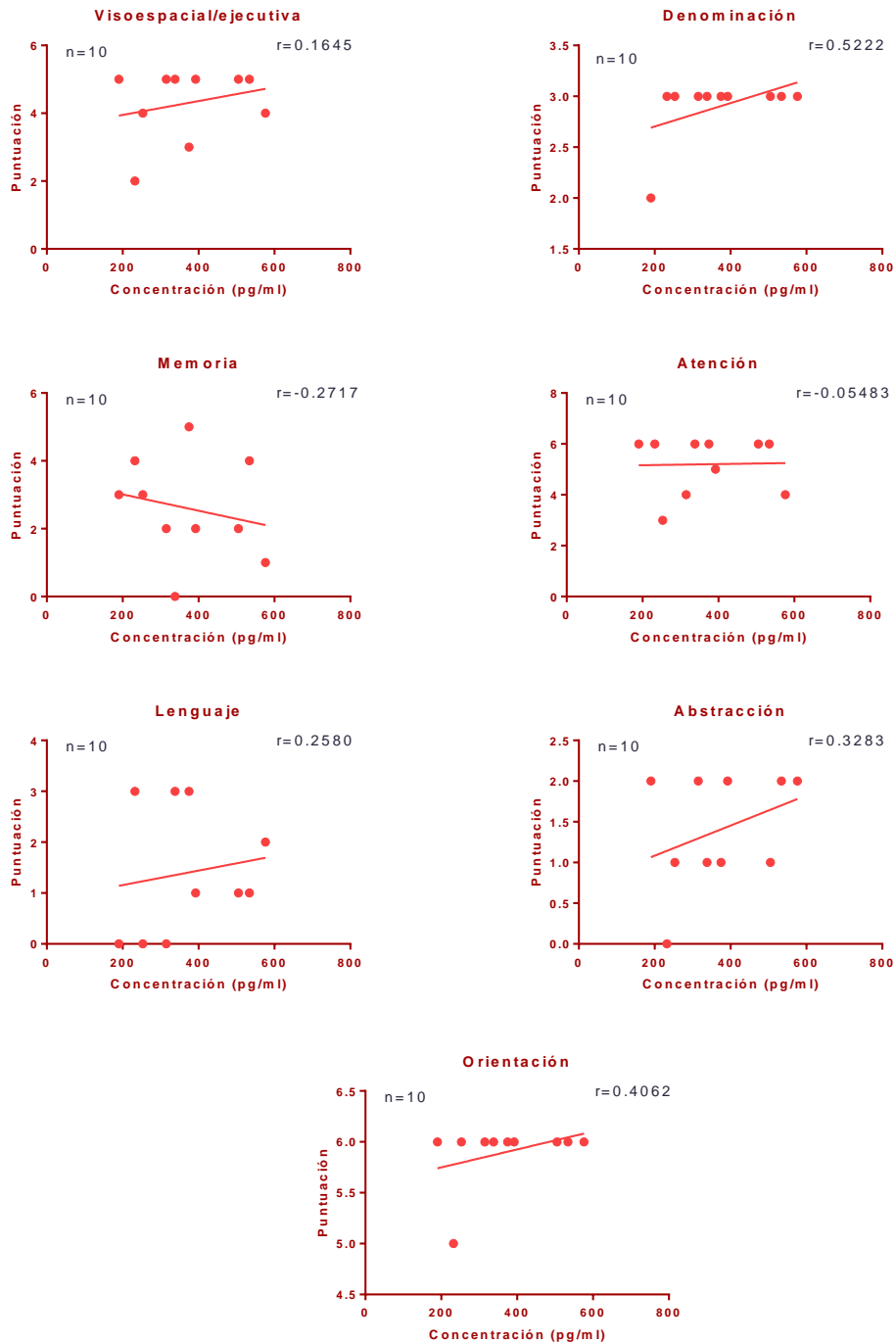


Figura 20. Correlación entre las concentraciones séricas de vitamina B12 y los dominios de la prueba MoCA en hombres. Se utilizó la correlación de Spearman entre las concentraciones de folatos con las puntuaciones de los dominios de la prueba MoCA. No hubo correlaciones significativas.

También se analizaron los folatos con los dominios de la misma prueba mostrando una correlación significativa con el dominio “denominación” ($p < 0.0001$), el cual es la capacidad de nombrar objetos, personas o hechos (figura 21). Los folatos podrían estar influyendo de manera importante en la cognición de los hombres principalmente en el dominio de denominación en donde se observa que a mayor concentración hay una mejor capacidad para nombrar objetos. Sin embargo, se requieren más estudios para determinar de qué manera los folatos afectan las áreas cognitivas relacionadas con este dominio.

Se realizó un estudio en hombres de edad avanzada en Australia y se observó que la suplementación con vitamina B6, B12 y folatos se asociaba con mejoras fugaces en el recuerdo inmediato y atención, pero los cambios no se mantuvieron con el tiempo (Ford y cols., 2010).

Además, se ha observado que concentraciones normales-elevadas de folatos tienen un efecto protector contra el DC (Ma y cols., 2016). Por lo que en los pacientes, tener concentraciones adecuadas de folatos podría ayudarlos a retrasar el avance del DC hacia un trastorno neurocognitivo mayor.

Para determinar la manera en la que los folatos actúan sobre las diferentes áreas cognitivas se podrían realizar estudios con RMI como previamente se discutió, además de analizar las enzimas para determinar si se está llevando a cabo el adecuado procesamiento de los folatos.

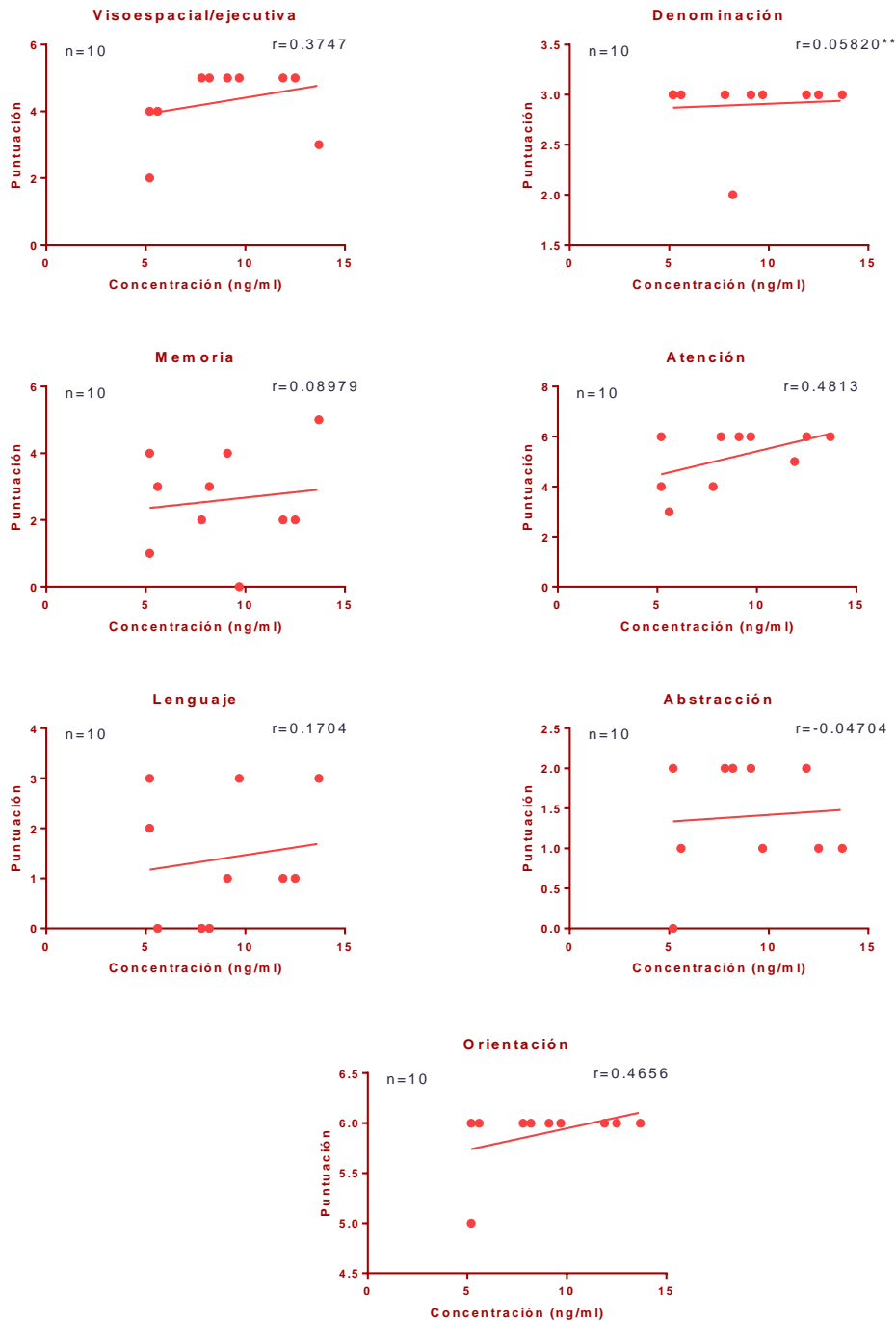


Figura 21. Correlación entre las concentraciones séricas de folatos y los dominios de la prueba MoCA en hombres. Se utilizó la correlación de Spearman entre las concentraciones de folatos con las puntuaciones de los dominios de la prueba MoCA. Hubo correlación significativa en el dominio denominación ($p < 0.0001$).

Se realizó además la correlación de vitamina B12 y folatos con los puntajes de las pruebas MMSE y MoCA en mujeres (figura 22). Hubo correlación significativa con folatos y MMSE ($p=0.0492$). Esto nos podría indicar que, entre mayor concentración de folatos, la función cognitiva disminuye en las mujeres. Hasta el momento se desconoce el mecanismo mediante el cual los folatos afectan de diferente manera a hombres y mujeres, por lo que este hallazgo podría generar nuevas líneas de investigación.

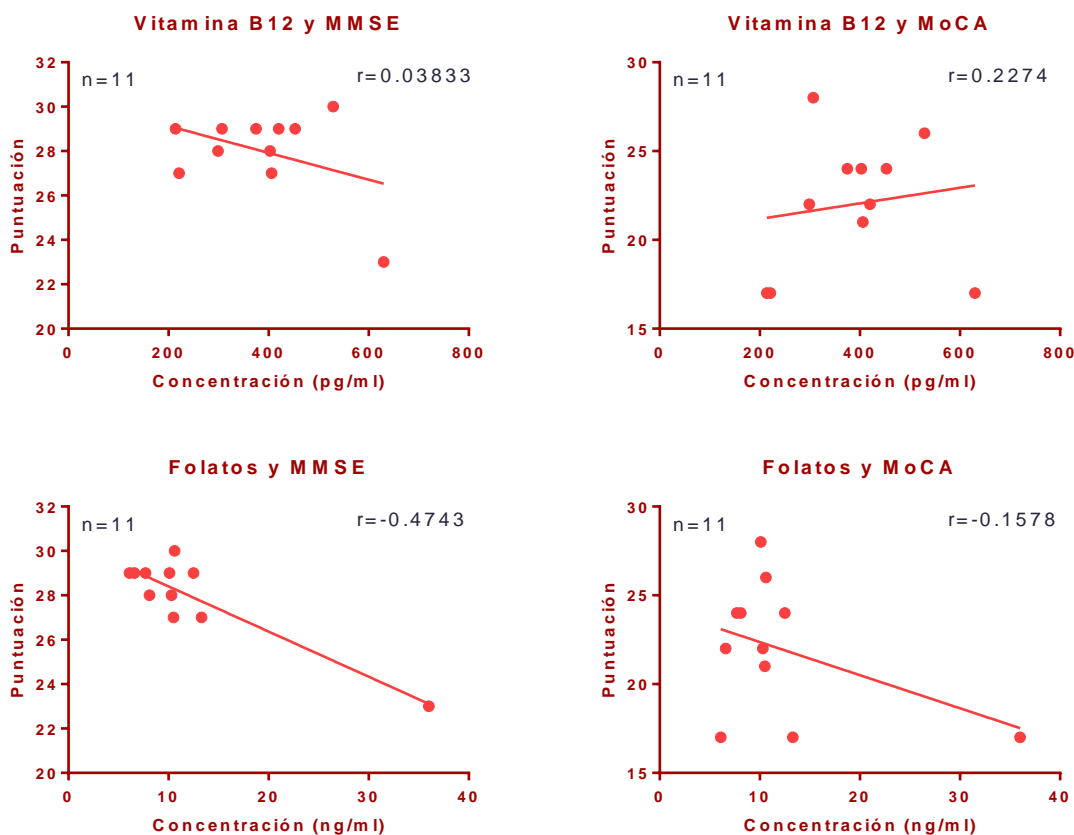


Figura 22. Correlación entre las concentraciones séricas de vitamina B12 y folatos con la función cognitiva en mujeres. Se utilizó la correlación de Spearman entre las concentraciones de vitamina B12 y folatos con las puntuaciones de las pruebas MMSE y MoCA en mujeres. Hubo correlación significativa con folatos y MMSE ($p=0.0492$).

Para determinar de qué manera se podrían relacionar las vitaminas con los dominios afectados en mujeres se realizó el análisis de vitamina B12 con los dominios de la prueba MoCA (figura 23), hubo correlación significativa en los dominios denominación ($p=0.0364$) y orientación ($p<0.0001$). Esto indica que a mayor concentración de vitamina B12 la capacidad de nombrar objetos (denominación) y su orientación disminuye. Hasta el momento no se ha determinado cómo la concentración de esta vitamina podría afectar el desempeño cognitivo en estos dominios, por lo que es importante realizar estudios para evaluar la manera en la que influye la vitamina B12 sobre las áreas cognitivas relacionadas con los dominios de denominación y orientación. Se han realizado pocos estudios sobre el efecto del sexo sobre las concentraciones de vitamina B12 y la cognición, en uno de estos estudios se realizó la asociación entre la suplementación con vitaminas B6 y B12 con el desempeño cognitivo, se encontró que a mayor concentración de vitamina B12 mejoraban su puntuación en las pruebas de memoria (Bryan y cols., 2002). Es necesario realizar más estudios para determinar el efecto del sexo en estas variables.

La manera en la que se procesa la vitamina B12 en hombres y mujeres es similar; sin embargo, parecen tener efectos diferentes en la cognición de ambos. En mujeres se observa que esta vitamina juega un papel importante en la cognición, a diferencia de los hombres. Se deben de llevar a cabo más análisis para determinar la manera en la que esta vitamina afecta la cognición de ambos.

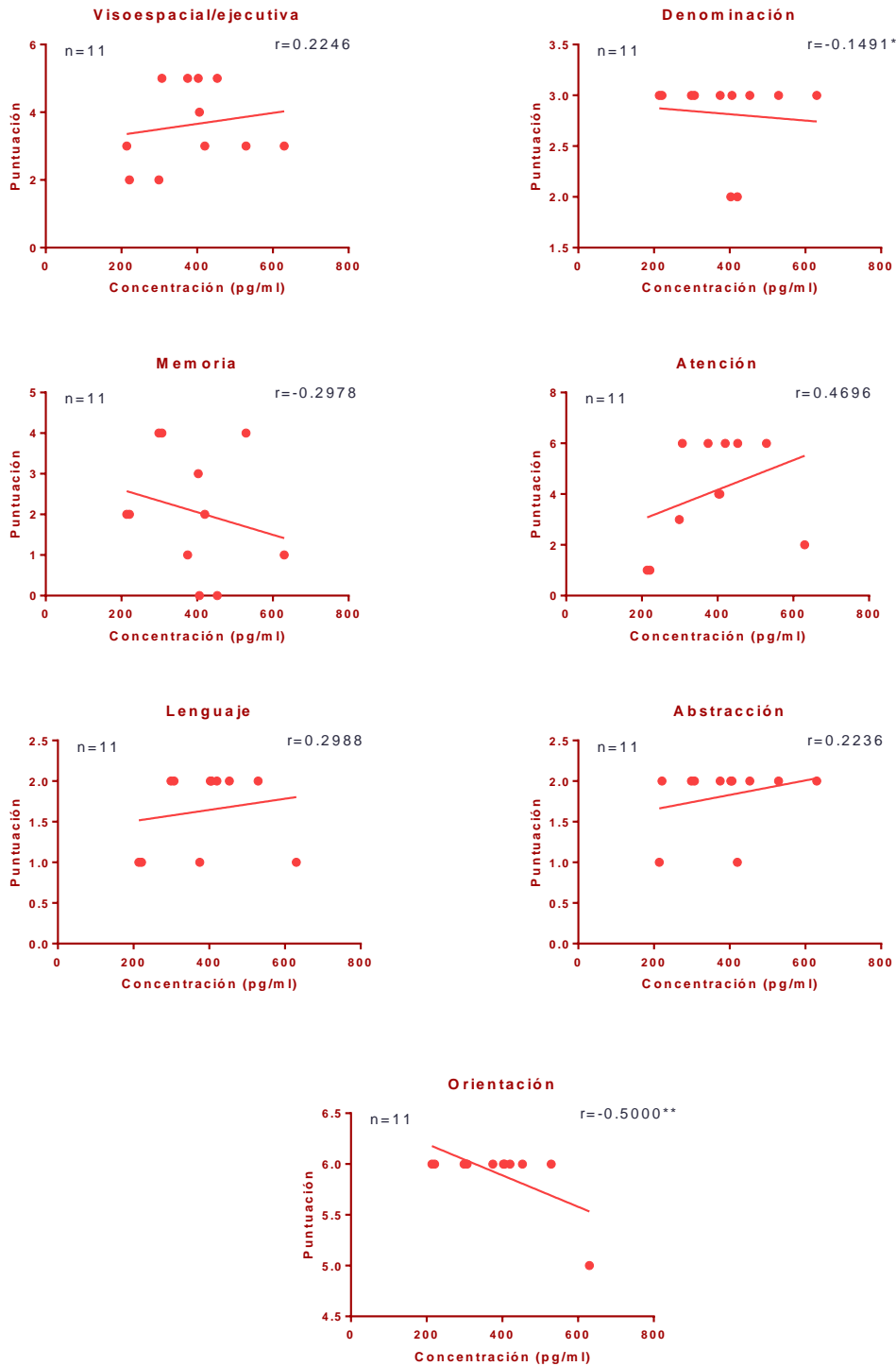


Figura 23. Correlación entre las concentraciones séricas de vitamina B12 y los dominios de la prueba MoCA en mujeres. Se utilizó la correlación de Spearman entre las concentraciones de vitamina B12 con las puntuaciones de los dominios de la prueba MoCA. Hubo correlación significativa en los dominios denominación ($p=0.0364$) y orientación ($p<0.0001$).

Además se analizaron los folatos con los dominios de la prueba MoCA mostrando correlaciones significativas en los dominios abstracción ($p=0.0182$) y orientación ($p<0.0001$) (figura 24). Por lo que, a mayor concentración de folatos, la capacidad de abstracción mejora, pero disminuye la capacidad de orientación en las mujeres. Como se mencionó previamente, al igual que con la vitamina B12 hasta el momento se desconoce la manera en la que los folatos se encuentran relacionados con el desempeño cognitivo en las mujeres, principalmente en estos dominios. Podrían estar afectadas las áreas involucradas en realizar estas tareas; sin embargo, se requieren de más estudios para determinar cómo los folatos afectan estas áreas. Algunos estudios realizados muestran los efectos del consumo de folatos sobre el DC, el consumo inadecuado de estos se encuentra relacionado con riesgo de desarrollar DC y trastorno neurocognitivo mayor en mujeres (Agnew-Blais y cols., 2015). Se ha hipotetizado que la suplementación con vitamina B12 podría ayudar a disminuir el avance del DC; sin embargo, no se recomienda llevar a cabo esta suplementación si se presentan concentraciones adecuadas de vitamina B12. Los resultados obtenidos en numerosas investigaciones no son consistentes en cuanto a la efectividad de la suplementación.

Aun es necesario realizar más estudios sobre el efecto de las vitaminas y sus metabolitos como la homocisteína y el ácido metilmalónico en los dominios cognitivos, ya que se ha encontrado en numerosos estudios la influencia de estos sobre la cognición (Dardiotis y cols., 2017). Además de realizar estudios empleando RMI para llevar a cabo las determinaciones necesarias con respecto a las vitaminas y la cognición.

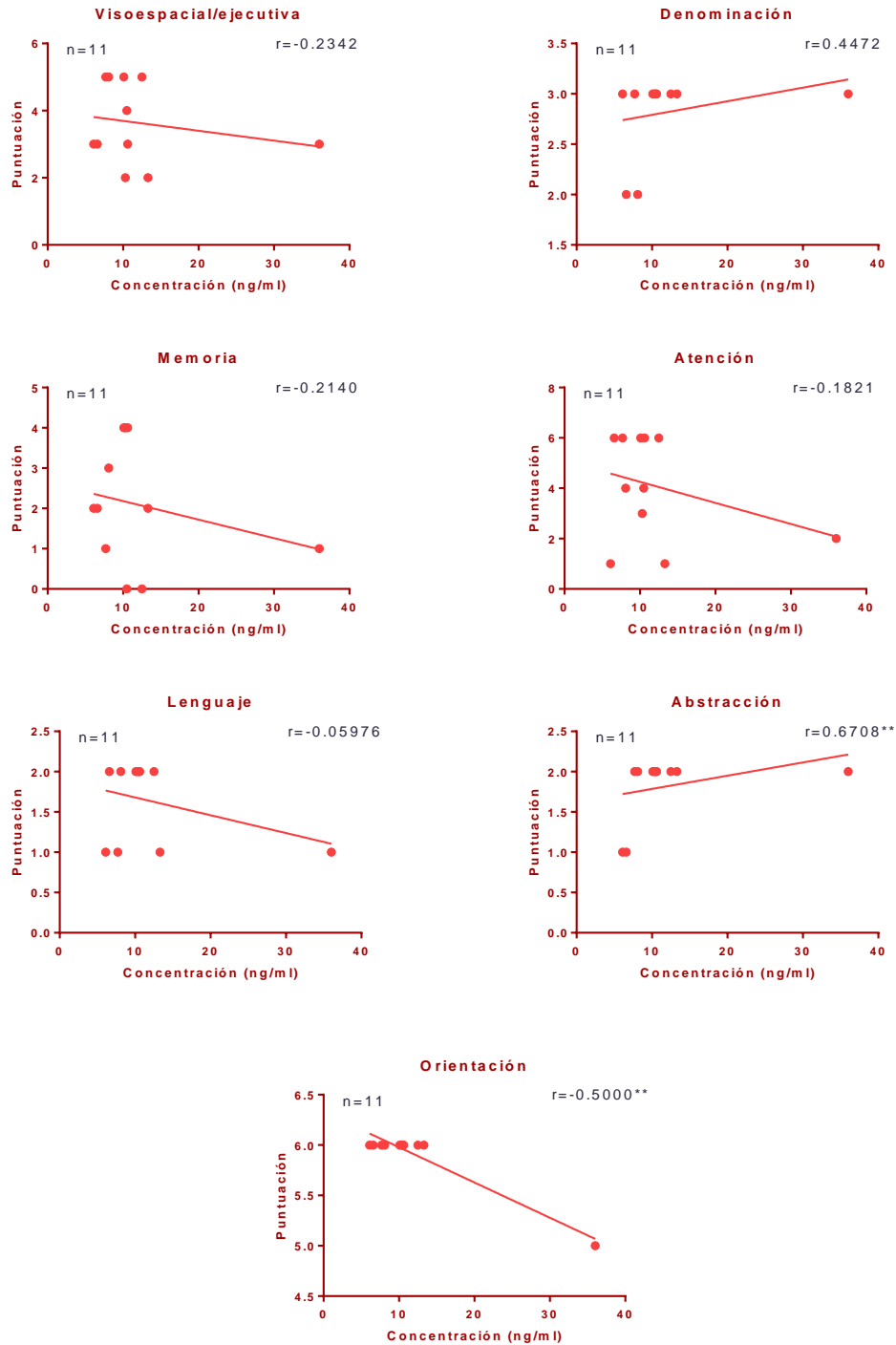


Figura 24. Correlación entre las concentraciones séricas de folatos y los dominios de la prueba MoCA en mujeres. Se utilizó la correlación de Spearman para analizar las correlaciones entre las concentraciones de folatos y las puntuaciones de los dominios de la prueba MoCA. Hubo correlación significativa de los folatos con los dominios abstracción ($p=0.0182$) y orientación ($p<0.0001$).

8. Conclusiones

Los pacientes con esclerosis múltiple presentan DC, actualmente denominado trastorno neurocognitivo menor, y este se llega a presentar incluso antes del diagnóstico de la enfermedad. Este trastorno es uno de los síntomas invisibles que presentan los pacientes y no se considera en la revisión de rutina médico. Por lo que es importante realizar una evaluación con baterías específicas para determinar cómo se encuentra el paciente cognitivamente y de esta manera realizar una detección oportuna del DC y evitar la progresión hacia un trastorno neurocognitivo mayor. Se debe de considerar que diferentes factores pueden enmascarar el deterioro cognitivo, como la discapacidad física, la depresión y la ansiedad. Se ha observado que el deterioro puede estar relacionado con factores como la pérdida de mielina, la atrofia cerebral y la alteración de varios biomarcadores.

Es importante mencionar que se tuvieron algunas de las limitaciones a largo de este proyecto como el tamaño de la población, no se les aplicó una frecuencia de alimentos para determinar las fuentes de dónde provenía la vitamina B12 y los folatos además de que no se tuvo control sobre la suplementación de los pacientes con estas vitaminas. Es importante mencionar que la mayoría de los pacientes tienen suplementación de vitaminas y no lo informaron durante la recopilación de la historia clínica. Los estudios que presentaron los pacientes no estaban actualizados y muchos de ellos no aceptaron realizarlos nuevamente. Lo anterior también puede ser consecuencia de la dificultad por la cual estos pacientes pasan durante el diagnóstico, que llega a ser, en promedio, de 6 a 8 años, los cual los deja agotados física, emocional y económicamente.

A pesar de que los pacientes presentaron concentraciones adecuadas de vitamina B12 y folatos, podrían estar afectados otros factores en estos pacientes como las concentraciones de homocisteína o de vitamina D, los cuales son otros factores que se han relacionado con el DC en estas poblaciones. La concentración de vitamina B12 y folatos afecta de manera diferente en la cognición de hombres y mujeres principalmente en áreas como abstracción, denominación y orientación. Sin embargo, se deben de realizar más análisis para determinar de qué manera ambas vitaminas afectan la cognición en las diferentes regiones cerebrales involucradas en la cognición de hombres y mujeres. Finalmente, debido a las diferencias que se encontraron en ambos sexos, sería de gran valor evaluar la participación hormonal asociada a trastornos neurocognitivos en esta población.

9. Referencias

- Agnew-Blais, J., Wassetheil-Smoller, S., Kang, J., Hogan, P., Cocker, L., Snetselaar, L., & Smoller, J. (2015). Folate, Vitamin B6 and Vitamin B12 Intake and Mild Cognitive Impairment and Probable Dementia in The Women's Health Initiative Memory Study. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 231-241.
- Ahmadi, M., Ashrafi, F., & Behnam, B. (2015). Comparison of Montreal Cognitive Assessment Test and Mini Mental State Examination in Detecting Cognitive Impairment in Relapsin-Remitting Multiple Sclerosis Patients. *International Clinical Neuroscience Journal* , 137-141.
- Aisen, P., Schneider, L., Sano, M., Diaz-Arrastia, R., van Dyck, C., & Weiner, M. (2008). High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA: Journal of American Medicine Association*, 1774-1783.
- Allen, R. (1993). Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. *FASEB Journal*, 1344.
- Amato, M. P., Ponziani, G., Pracucci, G., Bracco, L., Siracusa, G., & Amaducci, L. (1995). Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Archives of Neurology*, 168-172.
- Amato, M. P., Zipoli, V., & Portaccio, E. (2006). Multiple sclerosis related cognitive changes: A review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of Neurological Sciences*, 41-46.
- Amato, M., Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reapraisal after 10 years. *Archives of Neurology*, 1602-1606.
- American Psychiatric Association. (2013). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 5a edición*. Washington, D.C.: Médica Panamericana.

- Amit, B. (2005). Immunology of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics*, 149-175.
- Andrade, C., & Radhakrishnan, R. (2009). The prevention and treatment of cognitive decline and dementia: An overview of recent research on experimental treatments. *Indian Journal Psychiatry*, 12-25.
- Andrés, E., Serraj, K., & Zhu, J. V. (2013). The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *The Quarterly Journal of Medicine*, 505-515.
- Andrés, E., Serraj, K., Zhu, J., & Vermoken, A. (2013). The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *The Quarterly Journal of Medicine*, 505-515.
- Arendt, J., & Nexø, E. (2012). Cobalamin related parameters and disease patterns in patients with increased serum cobalamin levels. *PLoS ONE*.
- Arnett, P. (1999). Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology*, 434-446.
- Arnett, P. (1999). Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity. *Neuropsychology*, 546-556.
- Arnett, P., Higginson, C., & Randolph, J. (2001). Depression in multiple sclerosis: relationship to planning ability. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 665-674.
- Arnett, P., Higginson, C., & Voss, W. (2002). Relationship between coping, cognitive dysfunction and depression in multiple sclerosis. *Clinical Neuropsychology*, 341-355.
- Arnett, P., Rao, S., & Bernardin, L. (1997). Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 535-544.
- Arnett, P., Rao, S., & Grafman, J. (1997). Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding and planning abilities. *Neuropsychology*, 535-544.

- Ascherio, A., Munger, K. L., & Simon, K. C. (2010). Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet of Neurology*, 599-612.
- Ashrafi, F., Behnam, B., Ahmadi, M., Taheri, M., Haghhighatkah, H., Pakdaman, H., & Kharrazi, S. (2015). Correlation of MRI findings and cognitive function in multiple sclerosis patients using montreal cognitive assessment test. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 1-6.
- Aslam, M., Kalluri, S., Cepok, S., Kraus, V., Buck, D., & Srivastava, R. (2010). The antibody response to oligodendrocyte specific protein in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 81-86.
- Asociación Española de Esclerosis Múltiple. (15 de 05 de 2015). *AEDEM-COCEMFE*. Obtenido de AEDEM-COCEMFE: <https://aedem.org/esclerosis-m%C3%BAltiple/tipos-de-esclerosis-m%C3%BAltiple>
- Babbe, H., Roers, A., Waisman, A., H, L., Goebels, N., Hohlfeld, R., & Friese, M. (2000). Clonal expansions of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *Journal of Experimental Medicine*, 393-404.
- Babior, B. (2000). The megaloblastic anemias. En E. Butler, M. Lichtman, B. Coller, T. Kipps, & U. Seligsohn, *Williams hematology*. Nueva York: McGraw-Hill.
- Babior, B., & Bunn, H. (2001). Megaloblastic anemias. En E. Braunwald, A. Fauci, D. Kasper, S. Hauser, D. Longo, & J. Jameson, *Harrison's principles of internal medicine* (págs. 674-680). Nueva York: McGraw-Hill.
- Bailer, L., & Gregory, J. F. (2006). Folate: present knowledge in nutrition. *International Life Sciences Institute*, 278-301.
- Baker, H., Leevy, C., DeAngelis, B., Frank, O., & Baker, E. (1998). Cobalamin and holotranscobalamin changes in plasma and liver tissue in alcoholics with liver disease. *Journal of the American College Nutrition*, 235-238.

- Balk, E. M., Raman, G. T., Chung, M., Lau, J., & Rosenberg, I. H. (2007). Vitamin B6, B12 and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Archives of Internal Medicine*, 21-30.
- Balsimelli, S., Mendes, M., Bertolucci, P., & Tilbery, C. (2007). Attention impairment associated with relapsing-remitting multiple sclerosis patients with mild incapacity. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 262-267.
- Barkhof, F., Bruck, W., De Groot, C., Bergers, E., Hulshof, S., & Geurts, J. (2003). Remyelinated lesions in multiple sclerosis: magnetic resonance image appearance. *Archives Neurology*, 1073-1081.
- Basso, A., Frenkel, D., Quintana, F., Costa-Pinto, F., Petrovic-Stojkovic, S., & Puckett, L. (2008). Reversal of axonal loss and disability in a mouse model of progressive multiple sclerosis. *Journal Clinical Investigation*, 1532-1543.
- Beatty, W., & Aupperle, R. (2002). Sex differences in cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 472-480.
- Bermel, R. A., & Bakshi, R. (2005). The measurement and clinical relevance of brain atrophy predicts memory impairment in multiple sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*, 1824-1831.
- Bertado-Cortés, B., Villamil-Osorio, L., Carrera-Pineda, R., Martínez-Cortés, C., Guerrero, C., & J. (2016). Características clínicas y demográficas de los pacientes con esclerosis múltiple. *Revista Medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, S186-S190.
- Bitsch, A., Schuchardt, J., Bunkowski, S., Kuhlmann, T., & Bruck, W. (2000). Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain*, 1174-1183.
- Blakemore, W. (1974). Pattern of remyelination in the CNS. *Nature*, 577-578.
- Bobholz, J. A., & Rao, S. M. (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A review of recent developments. *Current Opinions in Neurology*, 283-288.

- Bottiglieri, T. (2005). Homocysteine and folate metabolism in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 1103-1112.
- Boulanger, J., & Messier, C. (2014). From precursors to demyelinating oligodendrocytes: Contribution of intrinsic and extrinsic factors to white matter plasticity in the adult brain. *Neuroscience*, 343-366.
- Bowen, R., Drake, S., Vanjani, R., Huey, E., Grafman, J., & Horne, M. (2006). Markedly increased vitamin B12 concentrations attributable to IgG-IgM-vitamin B12 immune complexes. *Clinical Chemistry*, 107-114.
- Bradl, M., & Lassmann, H. (2010). Oligodendrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathology*, 37-53.
- Brosnan, C., & Raine, C. (2013). The astrocyte in multiple sclerosis. *Glia*, 453-465.
- Bryan, J., Calvaresi, E., & Hughes, D. (2002). Short-Term Folate, Vitamin B12 or Vitamin B6 Supplementation Slightly Affects Memory Performance But Not Mood in Women of Various Ages. *Nutrition and Aging*, 1345-1356.
- Butters, M., Young, J., & Lopez, O. (2008). Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clinical Neuroscience*, 345-357.
- Cáceres, F., Vanotti, S., Rao, S., & RECONEM. (2011). Epidemiological characteristics of cognitive impairment of multiple sclerosis patients in a Latin American country. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1094-1098.
- Cáceres, F., Vanotti, S., Rao, S., & RECONEM. (2011). Epidemiological characteristics of cognitive impairment of multiple sclerosis patients in a Latin American country. *Psychology Press*, 1094-1098.
- Calabrese, P., Haupts, M., & Babinsky, R. (1993). Everyday memory in multiple sclerosis. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 4-16.

- Carmel, R. (2005). Folic Acid. En M. Shils, M. Shike, A. Ross, B. Caballero, & R. Cousins, *Modern Nutrition in Health and Disease* (págs. 470-481). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Carmel, R. (2005). Folic acid. En M. Shils, M. Shike, A. Ross, B. Caballero, & R. Cousins, *Modern nutrition in health and disease*. (págs. 470-4801). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Carmel, R., B, T., & Baril, L. (1977). Circulating antibody to transcobalamin II causing retention of vitamin B12 in the blood. *Blood*, 987-1000.
- Carmel, R., Vasireddy, H., Aurangzeb, I., & George, K. (2001). High serum cobalamin levels in the clinical setting-clinical associations and holo-transcobalamin changes. *Clinical Laboratory of Hematology*, 365-371.
- Castillo-Lancellotti, C., Margozzini, P., Valdivia, G., Padilla, O., Uauy, R., Rozowsky, J., & Tur, J. (2014). Serum folate, vitamin B12 and cognitive impairment in Chilean older adults. *Public Health Nutrition* , 2600-2608.
- Cepok, S., Rosche, B., Grummel, V., Vogel, F., Zhou, D., & Sayn, J. (2005). Short-lived plasma blasts are the main B cell effector subset during the course of multiple sclerosis. *Brain*, 1667-1676.
- Cerezo-García, M., Martín-Plasencia, P., & Aladro-Benito, Y. (2015). Alteration profile of executive functions in Multiple Sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1-8.
- Chan, A., Decard, B., Franke, C., Grummel, V., Zhou, D., & Schottstedt, V. (2010). Serum antibodies to conformational and linear epitopes of myelin oligodendrocyte glycoprotein are not elevated in the preclinical phase of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 1189-1192.
- Chang, A., Nishiyama, A., Peterson, J., Prineas, J., & Trapp, B. (2000). NG2-positive oligodendrocyte progenitor cells in adult human brain and multiple sclerosis lesions. *Journal of Neuroscience*, 6404-6012.

- Chang, A., Tourtellotte, W., Rudick, R., & Trapp, B. (2002). Premyelinating oligodendrocytes in chronic lesions of multiple sclerosis. *New England Journal Medicine*, 165-173.
- Charles, P., Reynolds, R., Seilhean, D. R., Aigrot, M., & Niezgoda, A. (2002). Re-expression of PSA-NCAM by demyelinated axons: an inhibitor of remyelination in multiple sclerosis? *Brain*, 1972-1979.
- Clarke, R; Harrison, G; Richards, S; Vital Trial Collaborative Group. (2003). Effect of vitamins and aspirin on markers of platelet activation, oxidative stress and homocysteine in people at high risk of dementia. *Journal of Internal Medicine*, 67-75.
- Codarri, L., Gyölvézi, G., Tosevski, V., Hesske, L., Fontana, A., & Magnenat, L. (2011). RORgammat drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation. *Nature Immunology*, 560-567.
- Cole, S., O'Connor, S., & Bennett, L. (1979). Self-help groups for clinic patients with chronic illness. *Primary Care*, 325-340.
- Compston, A., Confavreux, C., & Lassman, H. (2006). *McAlpine's multiple sclerosis*. Londres: Churchill Livingstone.
- Corona, T., & Flores, J. (2009). Esclerosis múltiple (EM) en América Latina. *Revista Española de Esclerosis Múltiple*, 5-8.
- Correale, J., Abad, P., & Alvarenga, R. (2014). Manejo de la esclerosis múltiple recurrente-remitente en Latinoamérica: recomendaciones prácticas para la optimización del tratamiento. *Journal of Neurology Sciences*, 196-206.
- Cuevas-García, C. (2017). Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales. *Revista Alergia México*, 76-86.
- Cuevas-Nasu, L., Mundo-Rosas, V., Shamah-Levy, T., Méndez-Gómez, H., Avila-Arcos, M., Rebollar-Campos, M., & Villalpando, S. (2012). Prevalence of

folate and vitamin B12 deficiency in Mexican children aged 1 to 6 years in a population-based survey. *Salud Pública Mexico*, 116-124.

Dangour, A. D., Whitehouse, P., Rafferty, K., Mitchel, S. A., Smith, L., & Hawkesworth, S. (2010). B-vitamins and fatty acids in prevention and treatment of Alzheimer's disease and dementia: A systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 205-224.

Dardiotis, E., Arseniou, S., Sokratus, M., Tsouris, Z., Siokas, V., Mentis, A., . . . Brotis, A. (2017). Vitamin B12, folate, and homocysteine levels and multiple sclerosis: A meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 190-197.

de Caneda, M., & de Vecino, M. (2016). The correlation between EDSS and cognitive impairment in MS patients. Assessment of a Brazilian population using a BICAMS version. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 974-981.

de Caneda, M., & de Vecino, M. (2016). The correlation between EDSS and cognitive impairment in MS patients. Assessment of a Brazilian population using BICAMS version. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 974-981.

de Jager, C., Oulhaj, A., Jacoby, R., Refsum, H., & Smith, A. (2012). Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 592-600.

DeBree, A., Vand Dusseldorp, M., Brouwer, I., Van Het Hof, H. H., & Steegers-Theunissen, R. (1997). *Europe Journal Clinical Nutrition*, 643-660.

DeLuca, G., Yates, R., Beale, H., & Morrow, S. (2015). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical, Radiologic and Pathologic Insights. *Brain Pathology*, 79-98.

DeLuca, J., & Barbieri-Berger, S. j. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 183-189.

- DeSonneviller, L., Boringa, J. R., Lazeron, R., Ader, H., & Polmann, C. (2002). Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 1751-1765.
- Dhib-Jalbut, S., & Marks, S. (2010). Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology*, S17-S24.
- Diaz-Olavarrieta, C., Cummings, J., & Velazquez, J. (1999). Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, 51-57.
- Diestel, A., Aktas, O., Hackel, D. H., Meier, S., & Raine, C. (2003). Activation of microglial poly(ADP-ribose)-polymerase-1 by cholesterol breakdown products during neuroinflammation: A link between demyelination and neuronal damage. *Journal Experimental Medicine*, 1729-1740.
- Doets, E., van Wijngaarden, J., Szczecinska, A., Dullemeijer, C., Souverein, O., Dhonukshe-Rutten, R., . . . de Groot, L. (2013). Vitamin B12 Intake and Status and Cognitive Function in Elderly People. *Epidemiologic Reviews*, 2-21.
- Droge, D., Arnston, P., & Norton, R. (1986). The social support function in epilepsy self-help groups. *Small Groups Behavior*, 139-161.
- El Universal Querétaro. (10 de 10 de 2018). *El Universal Querétaro*. Obtenido de El Universal Querétaro: <http://www.eluniversalqueretaro.mx/metropoli/25-05-2016/la-esclerosis-multiple-afecta-550-queretanos>
- Engel, C., Greim, B., & Zettl, U. (2004). Fatigue in multiple sclerosis. *Neurology and Rehabilitation*, 263-271.
- Eriksson, P., & Gage, F. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, 1313-1317.
- Ermens, A., Vlasveld, L., & Lindemans, J. (2003). Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clinical Biochemistry*, 585-590.

- Eussen, S. J., de Groot, L. C., Joosten, L. W., Bloo, R. J., Clarke, R., Ueland, P. M., . . . van Staveren, W. A. (2006). Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *American Society for Nutrition*, 361-370.
- Evans, E., Piccio, L., & Cross, A. (2018). Use of Vitamins and Dietary Supplements by Patients With Multiple Sclerosis. *Clinical Review and Neurology*, E1-E9.
- F, G. P., Buonanotte, F., & Cáceres, M. (2015). Del deterioro cognitivo leve al trastorno neurocognitivo menor: Avances en torno al constructo. *Neurología Argentina*, 51-58.
- Fahmy, E., Elfayoumy, N., Abdelalim, A., Sharaf, S., Ismail, R., & Elshebawy, H. (2018). Relation of serum levels of homocysteine, vitamin B12 and folate to cognitive functions in multiple sclerosis patients. *International Journal of Neuroscience*, 835-841.
- Feinstein, A. (2002). An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 674-678.
- Feinstein, A., Magalhaes, S., Richard, J., Audet, B., & Moore, C. (2014). The link between multiple sclerosis and depression. *Neurology*, 507-517.
- Feinstein, A., O'Connor, P., & Feinstein, K. (2002). Multiple sclerosis, interferon B-1b and depression: a prospective investigation. *Journal of Neurology*, 815-820.
- Feinstein, A., O'Connor, P., Gray, T., & Feinstein, K. (1999). The effects of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 323-326.
- Feinstein, A., Roy, P., & Lobaugh, N. (2004). Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology*, 586-590.

- Flippi, M., Rocca, M., Camesasca, F., Cook, S., O'Connor, O., & Arnason, B. (2011). Interferon B-1b and glatiramer acetate effects on permanent black hole evolution. *Neurology*, 1222-1228.
- Foley, F. (1992). A prospective study of depression and immune dysregulation in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 238-244.
- Foong, J., Rozewicz, L., & Quaghebeur, G. (1997). Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain*, 15-26.
- Ford, A. H., & Almeida, O. P. (2012). Effect of homocysteine lowering treatment on cognitive function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Alzheimer's Disease*, 133-149.
- Ford, A., Flicker, L., Alfonso, H., Thomas, J., Clarnette, R., Martins, R., & Almeida, O. (2010). Vitamins B12, B6, and folic acid for cognition in older men. *Neurology*, 1540-1547.
- Franklin, R. (2002). Why does remyelination fail in multiple sclerosis. *Nature Review Neuroscience*, 705-714.
- Franklin, R., & French-Constant, C. (2008). Remyelination in the CNS: from biology to therapy. *Nature Reviews Neuroscience*, 839-855.
- Fridkis-Hareli, M., Teitelbaum, D., & Gurevich, E. (1994). Direct binding of myelin basic protein and synthetic copolymer 1 to class II major histocompatibility complex molecules on living antigen-presenting cells-specificity and promiscuity. *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 4872-4876.
- Frohman, E., Racke, M., & Raine, C. (2006). Multiple sclerosis: the plaque and its pathogenesis. *New England Journal Medicine*, 942-955.
- Gan, E., & Pearce, S. (2012). Clinical review: the thyroid in mind: cognitive function and low thyrotropin in older people. *Journal of Clinical Endocrinological Metabolism*, 3438-3449.

- Gezen-Ak, D., Yilmazer, S., & Dursun, E. (2014). Why vitamin D in Alzheimer's disease? The hypothesis. *Journal of Alzheimer Disease*, 257-269.
- Ghaffar, O., Chamelian, L., & Feinstein, A. (2008). Neuroanatomy of pseudobulbar affect: a quantitative MRI study in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 406-412.
- Giordano, A. (2011). Anxiety and depression in multiple sclerosis patients around diagnosis. *Journal of Neurologic Sciences*, 86-91.
- Giuliani, F., Goodyer, C., Antel, J., & Yong, V. (2003). Vulnerability of human neurons to T cell-mediated cytotoxicity. *Journal of Immunology*, 368-379.
- Gold, S. (2011). Endocrine and immune substrates of depressive symptoms and fatigue in multiple sclerosis patients with comorbid major depression. *Journal of Neurology and Neurosurgery Psychiatry*, 814-818.
- Gold, S., & Irwin, M. (2006). Depression and immunity: inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology Clinic*, 507-519.
- Goldmann, T., & Prinz, M. (2013). Role of microglia in CNS autoimmunity. *Clinical and Developmental Immunology*, 1-8.
- González-Gross, M., Benser, J., Breidenassel, C., Albers, U., Hurbrechtsl, V. J., Spinneker, A., . . . group, H. S. (2012). Gender and age influence blood folate, vitamin B12, vitamin B6, and homocysteine levels in European adolescents: the Helena Study. *Nutrition Research*, 817-826.
- Goodin, D. (2014). The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. En D. Goodin, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier.
- Goodkin, D., Jacobsen, D., & Galvez, N. (1994). Serum cobalamin deficiency is uncommon in multiple sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, 93-97.
- Grafman, J., Rao, S., & Bernardin, L. (1991). Automatic memory processes in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 1072-1075.

- Green, R. (2011). Indicators for assessing folate and vitamin B12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies . *American Journal of Clinical Nutrition* , 666S-672S.
- Grindulis, K., Calverley, M., & Cox, C. (1984). Rheumatoid arthritis: is serum vitamin B12 high in active disease? *Journal of Rheumatology*, 211-212.
- Gross, R., Healy, B., Cepok, S., Chitnis, T., Khoury, S., & Hemmer, B. (2011). Population structure and HLA DRB1 1501 in the response of subjects with multiple sclerosis to first-line treatments. *Journal of Neuroimmunology*, 168-174.
- Guía de Práctica Clínica. (2012). *Diagnóstico y tratamiento del deterioro cognoscitivo en el adulto mayor en el primer nivel de atención*. México: Secretaria de salud.
- Gutiérrez, L., Ostrovsky, F., Sánchez, S., & Villa, A. (2001). Prevalence of dementia and mild cognitive impairment in subjects 65 years old in Mexico City: A epidemiological survey. *Gerontology*, 145.
- Haase, C. G., Tinnefeld, M., Lienemann, M., Ganz, R. E., & Faustmann, P. M. (2003). Depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis. *Behavioural Neurology*, 39-45.
- Haase, C., Tinnefeld, M., & Lienemann, M. (2003). Depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis. *Behavioral Neurology*, 39-45.
- Hagelskjaer, L., & Rasmussen, K. (1992). Methylmalonic acid concentration in serum not affected in hepatic disease. *Clinic Chemistry*, 493-495.
- Hanisch, U. (2002). Microglia as a source and target of cytokines. *Glia*, 140-155.
- Hansson, O. Z., Buchhave, P., Londos, E., Blennow, K., & Minthon, L. (2006). Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in

patients with mild cognitive impairment: A follow-up study. *Lancet Neurology*, 228-234.

Hao, L., Ma, J., Stampfer, M., Ren, A., Tian, Y., Tang, Y., . . . Li, Z. (2003). Geographical, Seasonal and Gender Differences in Folate Status among Chinese Adults. *Nutritional Epidemiology*, 3630-3635.

Harbo, H., Gold, R., & Tintoré, M. (2013). Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Therapeutic Advantages in Neurologic Disorders*, 237-248.

Hausleiter, I. S., Brüne, M., & Juckel, G. (2009). Psychopathology in multiple sclerosis: diagnosis, prevalence and treatment. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 13-29.

Hemmer, B., Kerschensteiner, M., & Korn, T. (2015). Role of the innate and adaptive immune responder in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 406-419.

Hemmer, B., Kerschensteiner, M., & Korn, T. (2015). Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet of Neurology*, 406-419.

Hemmer, B., Kerschensteiner, M., & Korn, T. (2015). Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet of Neurology*, 406-419.

Hernández-Ledesma, A., Rodríguez-Méndez, A., Gallardo-Vidal, L., Trejo-Cruz, G., García-Solís, P., & F.J., D.-E. (2018). Coping strategies and quality of life in Mexican multiple sclerosis patients: Physical, psychological and social factors relationship. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 122-127.

Herrera, E., Caramelli, P., Silveira, A., Mathias, S., & Nitrini, R. (1997). Population epidemiology survey of dementia in Cantanduva, Brazil. Preliminary results. *Journal of Neurological Sciences*, 155-156.

- Hildebrandt, H., Brokate, B., & Lanz, M. (2003). Executive functions in patients with multiple sclerosis. *Akt Neurology*, 118-126.
- Hildebrandt, H., Hahn, H. K., Kraus, J., Schülte-Herbrüggen, A., Schwarze, B., & Schwendemann, G. (2006). Memory performance in multiple sclerosis patients correlates with central brain atrophy. *Multiple sclerosis*, 428-436.
- Hin, H., Clarke, R., Sherliker, O., Atoyebi, W., Emmens, K., Birks, J., . . . Evans, J. (2006). Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentrations in older people: the Banbury B12 study. *Age Ageing*, 416-422.
- Ho, R., Cheung, M., Fu, E., Win, H., Zaw, M., & Ng, A. (2011). Is high homocysteine level a risk for cognitive decline in elderly? A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 607-617.
- Hoon Moon, J. (2016). Endocrine risk factors for cognitive impairment. *Endocrinology and metabolism*, 185-192.
- Hooshmand, B., Mangialasche, F., Kalpouzos, G., Solomin, A., Kareholt, I., Smith, D., . . . Kivipelto, M. (2016). Association of Vitamin B12, Folate, and Sulfur Amino Acids with Brain Magnetic Resonance Imaging Measures in Older Adults: A Longitudinal Population-Based Study. *JAMA Psychiatry*, E1-E8.
- Horvat, P., Gardiner, J., Kubinova, R., Pajal, A., Tamosiunas, A., Schöttker, B., . . . Bobak, M. (2016). Serum folate, vitamin B-12 and cognitive function in middle and older age: The HAPIEE study. *Experimental Gerontology*, 33-38.
- Hubber, S. J., Bornstein, R. A., Rammohan, K. W., Christy, J. A., Chakeres, D. W., & McGhee, R. B. (1992). Magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, 152-158.
- Hvas, A., Juul, S., Lauritzen, L., Nexø, E., & Ellegaard, J. (2004). No effect of vitamin B-12 treatment on cognitive function and depression: a randomized placebo controlled study. *Journal of Affective Disorders*, 269-273.

- Institute of Medicine. (1998). Folate. En I. o. Medicine, *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline* (págs. 196-305). Washington, DC: The National Academy Press.
- Institute of Medicine. (1998). Vitamin B12. En I. o. Medicine, *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington, DC: The National Academy Press.
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, and the Wellcome Trust Case Control Consortium 2. (2011). Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*, 214-219.
- Jack, C. J., Lowe, C., & Senjem, M. (2008). PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, 665-680.
- Jagust, W., Landau, S., & Shaw, L. (2008). Relationships between biomarkers in aging and dementia . *Neurology*, 1193-1199.
- Janeway, C., Travers, P. W., & Shlomchik, M. (2001). *Immunobiology: The immune system in health and disease*. Nueva York: Garland Science.
- John, G., Shankar, S., Shafit-Zagardo, B., Massimi, A., Lee, S., & Raine, C. (2002). Multiple sclerosis: re-expression of a developmental pathway that restricts oligodendrocyte maturation . *Nature Medicine*, 1115-1121.
- Johnson, M. A. (2007). If high folic acid aggravates vitamin B12 deficiency what should be done about it? *Nutrition Review*, 451-458.
- Jongen, P. (2010). Health-related quality of life in relapsin remitting multiple sclerosis: patients during treatment with glatiramer acetate: A prospective, observational, international, multicentre study. *Health Quality of Life Outcomes*, 133.

- Juarez-Cedillo, T., Sanchez-Arenas, R., Sanchez-Garcia, S., Garcia-Peña, C., Hsiung, G., Sepehry, A., . . . Jacova, C. (2012). Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in the mexican population . *Demential Geriatric Cognitive Disorder*, 271-281.
- Kalyoncu, U., Buyukasik, Y., Akdogan, A., Karadag, O., Bilgen, S., & Kiraz, S. (2010). Increased serum vitamin B12 levels are associated with adult-onset Still's disease with reactive macrophage activation syndrome. *Joint Bone Spine*, 131-134.
- Kanazawa, S., & Herbert, V. (1985). Total corrinoid, cobalamin and cobalamin analogue levels may be normal in serum despite cobalamin in liver depletion in patients with alcoholism. *Laboratory of Investigation*, 108-110.
- Kerschensteiner, M., Gallmeier, E., & Behren, L. (1999). Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in vitro and in brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *Journal Experimental Medicine*, 865-870.
- Ketzoian, C., Romero, S., Dieguez, E., Cairolo, G., Rega, Y., & Caseres, R. (1997). Prevalence of demential syndromes in a population of Uruguar. Study of "Villa del Cerro". *Journal of Neurological Sciences*, 150-155.
- Khosravo-Largani, M., Pourvali-Talatappeh, P., Rousta, A., Karimi-Kivi, M., Noroozi, E., Mahjob, A., . . . tavakoli-Yaraki, M. (2018). A review on potential roles of vitamins in incidence, progression, and improvement of multiple sclerosis. *eNeurologicalSci*, 37-44.
- Kim, S., Lim, I. K., Park, G., & Paik, W. K. (1997). Biological methylation of myelin basic protein: enzymology and biological significance. . *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 743-751.
- Kim, Y. (2007). Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 1044-1053.

- Kipnis, J., Yoles, E., & Porat, Z. (2000). T cell immunity to copolymer 1 confers neuroprotection on the damaged optic nerve: possible therapy for optic neuropathies. *Proceedings of the National Academy of Science*, 7446-7451.
- Kira, J., Tobimatsu, S., & Goto, I. (1994). Vitamin B12 metabolism and massive-dose methyl vitamin B12 therapy in Japanese patients with multiple sclerosis. *Internal Medicine*, 82-86.
- Kleinewietfeld, M., Manzel, A., Titze, A., Kvakan, J., Yosef, H., & Linker, R. (2013). Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic T17 cells. *Nature*, 518-522.
- Kocer, B., Engur, S., Ak, F., & Yilmaz, M. (2009). Serum vitamin B12, folate and homocysteine levels and their association with clinical and electrophysiological parameters in multiple sclerosis. *Journal of Clinical Neurosciences*, 399-403.
- Koini, M., Filippi, M., Rocca, M., Yousry, T., Ciccarelli, O., Tedeschi, G., . . . Enzinger, C. (2016). Correlates of Executive Functions in Multiple Sclerosis Based on Structural and Functional MR Imaging: Insights from a Multicenter Study. *Neuroradiology*, 869-879.
- Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., & Kuchroo, V. (2009). IL-17 and Th17 cells . *Annual Review of Immunology*, 485-517.
- Kragt, J., Van, A., Killestein, J., & Dijkstra, C. (2009). Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Multiple Sclerosis*, 9-15.
- Krupp, L., & Elkins, L. (2000). Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology*, 934-939.
- Krupp, L., Alvarez, L., & LaRocca, N. (1988). Fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 435-437.

- Kujala, P., & Portin, R. R. (1997). The Progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain*, 289-297.
- Kwok, T., Lee, J., Law, C., Pan, P., Yung, C., & Choi, K. (2011). A randomized placebo controlled trial of homocysteine lowering to reduce cognitive decline in older demented people. *Clinical Nutrition*, 297-302.
- Lassma, H., & Brück, W. L. (2007). The immunopathology of Multiple Sclerosis: An overview . *Brain Pathology*, 210-218.
- Lau, L., Smith, A., Refsum, H., Johnston, C., & Breteler, M. (2009). Plasma vitamin B12 status and cerebral white-matter lesions. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 149-157.
- Lee, B., Lin, P., Liaw, Y., Chang, S., Cheng, C., & Huang, Y. (2003). Homocysteine and risk of coronary artery disease: folate is the important determinant of plasma homocysteine concentration. *Nutrition* , 577-583.
- Levin, L., Munger, K., O'Reilly, E., Falk, K., & Ascherio, A. (2010). Primary infections with the Epstein-Barr Virus and risk of multiple sclerosis. *Annual Neurology*, 824-830.
- Lin, S., Lam, J., Beveridge, S., Vavasour, I., Traboulsee, A., Li, D., . . . Pysch, R. (2017). Cognitive Performance in Subjects With Multiple Sclerosis Is Robustly Influenced by Gender in Canonical-Correlation Analysis. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neurosciences*, 119-127.
- Lovera, J., & Kovner, B. (2012). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 1-10.
- Lubrini, G., Perianez, J., Rios-Lago, M., & Frank, A. (2012). Velocidad de procesamiento en la esclerosis múltiple remitente recurrente: el papel de los síntomas depresivos. *Revista de Neurología*, 585-592.
- Ma, F., Wu, T., Zhao, J., Song, A., Liu, H., Xu, W., & Huang, G. (2016). Folic acid supplementation improves cognitive function by reducing the levels of

peripheral inflammatory cytokines in elderly Chinese subjects with MCI. *Nature: Scientific reports*, 1-11.

Macías-Islas, M. A., Aguayo-Arelis, A., Rábago Barajas, B. V., Velázquez Quintana, M., Martínez-Tapia, M. E., & Arango-Lasprilla, J. C. (2015). Deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple del occidente del México. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 1-12.

Malouf, R., & Grimley Evans, J. (2008). Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people . *Cochrane Database Systematic Review*, CS004514.

Mantovani, A., Biswas, S., Galdiero, M., Sica, A., & Locati, M. (2013). Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodeling. *Journal of Pathology*, 176-185.

Margalit, I., Cohen, E., Goldberg, E., & Krause, I. (2018). Vitamin B12 Deficiency and the role of gender: A cross-sectional study of a large cohort. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 265-271.

Martínez-Altarriba, M., Ramos-Campoy, O., Luna-Calcaño, I., & Arrieta-Anton, E. (2015). Revisión de la esclerosis múltiple. A propósito de un caso. *Medicina de familia SEMERGEN*, 261-265.

Matherly, L., & Goldman, I. (2003). Membrane transport of folates. *Vitamins and Hormones*, 403-456.

Mayo, L., Quintana, F., & Weiner, H. (2012). The innate immune system in demyelinating disease. *Immunology Review*, 170-187.

McCarrey, A., An, Y., Kitner-Triolo, M., Ferrucci, L., & Resnick, S. (2016). Sex Differences in Cognitive Trajectories in Clinically Normal Older Adults. *Psychology and Aging*, 166-175.

- McDonald, I., & Compston, A. (2006). The symptoms and signs of multiple sclerosis. En A. Compston, *McAlpine's Multiple Sclerosis* (págs. 321-32). Philadelphia: Churchill Livingstone.
- McMahon, J., Green, T., Skeaff, C., Knight, R., Mann, J., & Williams, S. (2006). A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *New England Journal of Medicine*, 2764-2772.
- Mejía-Arango, S., Miguel-Jaimes, A., Villa, A., Ruiz-Arregui, L., & Gutiérrez-Robledo, L. (2007). Deterioro cognoscitivo y factores asociados en adultos mayores en México. *Salud Pública de México*, 475-481.
- Melzer, N., Meuth, S., & Wiendl, H. (2009). CD8+ T cells and neuronal damage: direct and collateral mechanisms of cytotoxicity and impaired electrical excitability. *FASEB Journal*, 3659-3673.
- Miller, A., Korem, M., Almog, R., & Galboiz, Y. (2005). Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, 1-5.
- Miossec, P., Korn, T., & Kuchroo, V. (2009). Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *New England Journal Medicine*, 888-898.
- Mizuno, T., Zhang, G., Takeuchi, H., Kawanokuchi, J., Wang, J., & Sonobe, Y. (2008). Interferon-gamma directly induces neurotoxicity through a neuron specific, calcium-permeable complex of IFN-gamma receptor and AMPA GluR1 receptor. *FASEB J*, 1797-1806.
- Moghaddasi, M., Mansoureh, M., Mohebi, N., Razjouyan, H., & Aghaei, M. (2013). Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in Iranian patients with Multiple Sclerosis: A case control study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 1802-1805.
- Mohr, D., Boudewyn, A., Goodkin, D., Bostrom, A., & Epstein, L. (2001). Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group psychotherapy, and sertraline for the treatment of

- depression in multiple sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 942-949.
- Molad, Y., Rachmilewitz, B., Sidi, Y., Pinkhas, J., & Weinberger, A. (1989). Serum transcobalamin and transcobalamin levels in systemic lupus erythematosus. *American Journal of Medicine*, 141-144.
- Montalban, X. (2011). Oral fingolimod (FTY720) in relapsing multiple sclerosis: impact on health-related quality of life in a phase II study. *Multiple Sclerosis*, 1341-1350.
- Moon, J. (2016). Endocrine risk factors for cognitive impairment. *Endocrinology and Metabolism*, 185-192.
- Moore, E., Ames, D., Mander, A., Carne, R., Brodaty, H., Woodward, M., . . . Watters, D. (2014). Among Vitamin B12 Deficient Older People, High Folate Levels are Associated with Worse Cognitive Function: Combined Data from Three Cohorts. *Journal of Alzheimer's Disease*, 661-668.
- Morris, M. (2012). The Role of B Vitamins in Preventing and Treating Cognitive Impairment and Decline. *Advances in Nutrition*, 801-812.
- Morris, M. S., Kacques, P. F., Rosenberg, I. H., & Selhub, J. (2007). Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in tge age of folic acid fortification . *American Journal of Clinical Nutrition*, 193-200.
- Multiple Sclerosis International Federation . (01 de Mayo de 2013). *Multiple Sclerosis International Federation* . Obtenido de Multiple Sclerosis International Federation : <https://www.msif.org/>
- Najafi, M., Shaygannajad, V., Mirpourian, M., & Gholamrezaei, A. (2012). Vitamin B(12) Deficiency and Multiple Sclerosis; Is there Any Association? *International Journal of Preventive Medicinde*, 286-289.

- Nasreddine, Z., Phillips, N., Bedirian, V., Charbonneau, S. W., & Collin, I. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of American Geriatric Society*, 695-699.
- National Multiple Sclerosis Society. (15 de 05 de 2018). *National Multiple Sclerosis Society*. Obtenido de National Multiple Sclerosis Society: <https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/Diagnosing-MS>
- National Multiple Sclerosis Society. (15 de 05 de 2018). *National Multiple Sclerosis Society*. Obtenido de National Multiple Sclerosis Society: [https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/Diagnosing-Tools/Cerebrospinal-Fluid-\(CSF\)](https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/Diagnosing-Tools/Cerebrospinal-Fluid-(CSF))
- National Multiple Sclerosis Society. (15 de 05 de 2018). *National Multiple Sclerosis Society*. Obtenido de Evoked-Potentials: <https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/Diagnosing-Tools/Evoked-Potentials>
- National Multiple Sclerosis Society. (15 de 05 de 2018). *National Multiple Sclerosis Society*. Obtenido de Magnetic Resonance Imaging: <https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/Diagnosing-Tools/MRI>
- National Multiple Sclerosis Society. (15 de 05 de 2018). *National Multiple Sclerosis Society*. Obtenido de Types of MS: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>
- Navarrete, H., & Rodríguez-Leyva, I. (2003). La demencia ¿subdiagnósticada o ignorada? *Revista Mexicana de Neurociencias*, 11-12.
- Navarro Chumbes, G., Escribano, M., & Sánchez-Arcilla Conejo, I. (2010). Incapacidad laboral en esclerosis múltiple: a propósito de un caso. *Medicina y seguridad del trabajo*, 323-327.

- Neuhaus, O., Farina, C., Wekerle, H., & Hohlfeld, R. (2012). Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *American Academy of Neurology*, 702-708.
- Nimmerjahn, A., Kirchhoff, F., & Helmchen, F. (2005). Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science*, 1314-1318.
- Noseworthy, J., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., & Weinshenker, B. (2000). Multiple sclerosis. *New England Journal Medicine*, 938-952.
- Nourbakhsh, B., & Waubant, E. (2016). Neurodegeneration and Remyelination in Multiple Sclerosis. En E. Minagar, *Multiple Sclerosis: A mechanistic review* (págs. 311-337). Shreveport, LA: Academic Press.
- Okuda, D., Srinivasan, R., Oksenberg, J., Goodin, D., Baranzini, S., & Beheshtian, A. (2009). Genotype-phenotype correlations in multiple sclerosis: HLA genes influence disease severity inferred by 1 HMR spectroscopy and MRI measures. *Brain*, 250-259.
- Palau, G., Buonanotte, F., & Cáceres, M. (2015). Del deterioro cognitivo leve al trastorno neurocognitivo menor: Avances en torno al constructo. *Neurología Argentina*, 51-58.
- Pantano, P., Mainero, C., & Caramia, F. (2006). Functional brain reorganization in multiple sclerosis: evidence from fMRI studies. *Journal Neuroimaging*, 104-114.
- Panza, F., Frisardi, V., & Capurso, C. (2010). Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 98-116.
- Parmenter, B., Denney, D., & Lynch, S. (2003). The cognitive performance of patients with multiple sclerosis during periods of high and low fatigue. *Multiple Sclerosis*, 111-118.

- Patrikios, P., Stadelmann, C., Kutzelnigg, A., Rauschka, H., Schmidbauer, M., Laursen, H., . . . Lassman, H. (2006). Remyelination is an extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain*, 3165-3172.
- Patrikios, P., Stadelmann, C., Kutzelnigg, A., Rauschka, H., Schmidbauer, M., Laursen, H., . . . Lassman, H. (2006). Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain*, 3165-3172.
- Patten, S. (2005). The relationship between depression and interferon B-1a therapy in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 175-181.
- Patten, S., Beck, C., & Williams, J. (2003). Major depression in multiple sclerosis, a population-based perspective. *Neurology*, 1524-1527.
- Patti, F. (2009). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*, 2-8.
- Patti, F., Nicoletti, A., Messina, S., Bruno, E., Fermo, S., Quattrocchi, G., . . . Zappia, M. (2015). Prevalence and incidence of cognitive impairment in multiple sclerosis: a population-based survey in Catania, Sicily. *Journal of Neurology*, 923-930.
- Pelosi, L., Geesken, J., & Holly, M. (1997). Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain*, 2039-2058.
- Peracchi, M., Bamonti Catena, F., Pomanti, M., De Franceschi, M., & Scalabrino, G. (2001). Human cobalamin deficiency alterations in serum tumour necrosis factor alpha and epidermal growth factor. *European Journal of Haematology*, 123-127.
- Peters, A., Pitcher, L., Sullivan, J., Mitsdoerffer, M., Acton, S., & Franz, B. (2011). Th17 cells induce ectopic lymphoid follicles in central nervous system tissue inflammation. *Immunity*, 986-996.

- Petersen, R., Knopman, D., Boeve, B., Geda, Y., Ivnik, R. J., Smith, G., . . . C.R. (2009). Mild cognitive impairment: Ten years later. *Archives of Neurology*, 1447-1455.
- Petersen, R., Smith, G., Waring, S., Ivnik, R., Tangalos, E., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. . *Archives of Neurology*, 303-308.
- Peterson, J., Bo, L., Mork, S., Chang, A., & Trapp, B. (2001). Trsected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Annual Neurology*, 389-400.
- Pfeiffer, C., Caudill, S., Gunter, E., Osterloh, J., & Sampson, E. (2005). Biochemical indicators of B vitamin status in the US population after folic acid fortification: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *American Journal of Clinical Nutrition*, 442-450.
- Plassman, B. L., Langa, K. M., Fisher, G., Heeringa, S., Weir, D., Ofstedal, M., . . . Wallace, R. (2007). Prevalence of dementia in the United States: The aging, demographics, and memory study. *Neuroepidemiology*, 125-132.
- Plemel, J., Liu, W., & Yong, V. (2017). Remyelination therapies: a new direction and challenge in multiple sclerosis. *Drug Discovery*, 617-634.
- Poder, K. (2007). Social anxiety in a multiple sclerosis clinical population. *Multiple Sclerosis*, 67-72.
- Ponomarev, E., Shirver, L., Maresz, K., Pedras-Vasconcelos, J., Verthelyi, D., & Dittel, B. (2007). GM-CSF production by autoreactive T cells is required for the activation of microglial cells and the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Immunology*, 34-48.
- Popescu, B., & Lucchinetti, C. (2012). Pathology of demyelinating diseases. *Annual Review of Pathological Mechanisms of the Disease*, 185-217.

- Prineas, J. (1985). The neuropathology of multiple sclerosis. En J. Koetsier, *Handbook of clinical neurology: demyelinating diseases*. (págs. 337-395). Amsterdam: Elsevier.
- Prineas, J., Barnard, R., Revesz, T., Kwon, E., Sharer, L., & Cho, E. (1993b). Multiple sclerosis. Pathology of recurrent lesions. *Brain* , 681-693.
- Pujol, J., & Bello, J. D. (1997). Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology*, 1105-1110.
- Quesnel, S., & Feinstein, A. (2004). Multiple sclerosis and alcohol: a study of problem drinking. *Multiple Sclerosis*, 197-201.
- Quintana, F., Pérez-Sanchez, S., & Farez, M. (2014). Inmunopatología de la esclerosis múltiple. *Medicina*, 404-410.
- Quiroga, P. (1997). Dementia prevalence in Concepción Chile. Dementia Project-WHO-Chile. *World Congress of Geriatrics and Gerontology*.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 685-691.
- Reisberg, B., & Ferris, S. (1988). Brief Cognitive Rating Scale (BCRS). *Psychopharmacology Bulletin*, 629-636.
- Rivera, V., Medina, M., Duron, R., & Macias, M. (2014). Multiple sclerosis in Latin America. *American Academy of Neurology*, 1660-1661.
- Roberts, R. K. (2013). Classification and Epidemiology of MCI . *Clinical Geriatric Medicine*, 1-19.
- Rosenberg, I. (2008). Effects of folate and vitamin B12 on cognitive function in adults and the elderly. *Food and Nutrition Bulletin* , S132-S142.
- Ross, G. (2002). The diagnosis and differential diagnosis of dementia. *The Medical Clinics of North America*, 455-476.

- Rovira, A. (2001). Resonancia magnética en el diagnóstico de la esclerosis múltiple. *Radiología*, 465-476.
- Rubio, J. (2011). epidemiology of chronic and nonchronic major depressive disorder: results from the national epidemiologic survey on alcohol an related conditions. *Depression and Anxiety*, 622-631.
- Ruggieri, R., Palermo, R., & Vitello, G. (2003). Cognitive impairment in patients suffering from relapsin-remitting multiple sclerosis with EDSS 3.5. *Acta Neurology Scandive*, 323-326.
- Sacca, F., Costabile, T., Carotenuto, A., Lanzillo, Moccia, M., Pane, C., . . . Morra, V. (2016). The EDSS integration with the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis and orientation tests. *Multiple Sclerosis Journal*, 1289-1296.
- Sadovnick, A., Remick, R., & Allen, J. (1996). Depression and multiple sclerosis. *Neurology*, 628-632.
- Sadovnick, A., Remick, R., Allen, J., Swartz, E., Yee, I., & Eisen, K. (1996). Depression and multiple sclerosis. *Neurology*, 205-214.
- Salemi, G., Gueli, M., Vitale, F., Battaglieri, F., Guglielmini, E., Ragonese, P., . . . Bono, A. (2010). Blood lipids, homocysteine, stress factors, and vitamins in clinically stable multiple sclerosis patients. *Lipids in health and disease*, 9-19.
- Sandyk, R., & Awebuch, G. (1993). Vitamin B12 and its relationship to age of onset of multiple sclerosis. *International Journal of Neuroscience*, 93-99.
- Schoonheim, M., Popescu, V., & Rueda Lopes, F. (2012). Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. *Neurology*, 1754-1761.
- Schroecksnadel, K., Frick, B., Wirleitner, B., Winkler, C., Schennach, H., & Fuchs, D. (2004). Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation . *Current Pharmacology Biotechnology*, 107-118.

- Schwartz, M., & Bastrup-Madsen, P. (1968). A new vitamin B12 binding protein in serum causing excessively high serum vitamin B12 values. *Scandinavian Journal of Haematology*, 35-40.
- Seal, E., Metz, J., Flicker, L., & Melny, J. (2002). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral vitamin B12 supplementation in older patients with subnormal or borderline serum vitamin B12 concentrations. *Journal of American Geriatric Society*, 146-151.
- Selhub, J., Morris, M. S., & Jacques, P. F. (2007). In vitamin B12 deficiency higher serum folate is associated with increased total homocysteine and methylmalonic acid concentrations. *Proceedings of the National Academic Sciences U.S.A*, 19995-2000.
- Selhub, J., Morris, M. S., Jacques, P. F., & Rosenberg, I. H. (2009). Folate- vitamin -12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency. *American Journal of Clinical Nutrition*, 702S-706S.
- Serafini, G. (2013). The role of inflammatory cytokines in suicidal behavior: a systematic review. *European neuropsychopharmacology*, 1672-1686.
- Shamah-Levy, T., Villalpando, S., Mejía-Rodríguez, F., Cuevas-Nasu, L., Gaona-Pineda, E., Rangel-Baltazar, E., & Zambrano-Mujica, N. (2015). Prevalence of iron, folate, and vitamin B12 deficiencies in 20 to 49 years old women: ENSANUT 2012. *Salud Pública de México*, 385-393.
- Singh, S., Metz, I. A., van der Valk, P., Stadelmann, C., & Brück, W. (2013). Microglial nodules in early multiple sclerosis white matter are associated with degenerating axons. *Acta Neuropathology*, 595-608.
- Smith-Bouvier, D., Divekar, A., Sasidhar, M., Du, S., Tiwari-Woodruff, S., & King, J. (2008). A role for sex chromosome complement in the female bias in autoimmune disease. *Journal Experimental Medicine*, 1099-1108.

- Solomon, L. (2007). Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Review*, 113-130.
- Sonofriew, M. V. (2010). Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathology*, 7-35.
- Spencer, R., Wendell, C., Giggey, P., Katzel, L., Lefkowitz, D., & Siegel, E. (2013). Psychometric limitations of the Mini mental State Examination among nondemented older adults: an evaluation of neurocognitive and magnetic resonance imaging correlates. *Experimental Aging Research*, 382-397.
- Stanger, O. (2002). Physiology of folic acid in health and disease. *Current Drug Metabolism*, 211-223.
- Stott, D., MacIntosh, G., Lowe, G., Rumley, A., McMahon, A., & Langhorne, P. (2005). Randomized controlled trial of homocysteine-lowering vitamin treatment in elderly patients with vascular disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1320-1326.
- Stover, P. (2004). Physiology of folate and vitamin B12 in health and disease. *Nutrition Reviews*, S3-S12.
- Szabo, S., Sullivan, B., Peng, S., & Glimcher, L. (2003). Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annual Review of Immunology*, 713-758.
- Tangney, C., Aggarwal, N., Li, H., Wilson, R., DeCarli, C., Evans, D., & Morris, M. (2011). Vitamin B12, cognition and brain MRI measures: A cross-sectional examination. *Neurology*, 1276-1282.
- Tangney, C., Tang, Y., Evans, D., & Morris, M. (2009). Biochemical indicators of vitamin B12 and folate and cognitive decline. *Neurology*, 361-367.
- Tejada-Tayabas, L., & Rios, L. (2014). The Role of Mutual Support Groups for the Control of Diabetes in a Mexican City: Achievements and Limitations from the Patients' Perspective. *Health*, 1984-1993.

- Traboulsee, A., & Li, D. (2006). The role of MRI in the diagnosis of multiple sclerosis. *Advances in Neurology*, 125-146.
- Trapp, B., & Stys, P. (2009). Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet of Neurology*, 280-291.
- Van Heesch, F. (2013). Systemic tumor necrosis factor - α decreases brain stimulation reward and increases metabolites of serotonin and dopamine in the nucleus accumbens of mice. *Behavioral Brain Research*, 191-195.
- Victor, M., & Ropper, A. (2001). Diseases of the nervous system due to nutritional deficiency. En M. Victor, & A. Ropper, *Adams and Victor's principles of neurology* (págs. 1218-1222). Nueva York: McGraw-Hill.
- Vogel, T., Dali-Youcef, N., Kaltenbach, G., & Andrés, E. (2009). Homocysteine, vitamin B12, folate and cognitive functions: a systematic and critical review of the literature. *International Journal of Clinical Practice*, 1061-1067.
- Voskuhl, R., & Palaszynski, K. (2001). Sex Hormones in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: Implications for Multiple Sclerosis. *Neuroscientist*, 258-270.
- Vrethem, M., Mattsson, E., Hebelka, H., Leerbeck, K., Österberg, A., Landtblom, A.-M., . . . Kagedal, B. (2003). Increased plasma homocysteine levels without signs of vitamin B12 deficiency in patients with multiple sclerosis assessed by blood and cerebrospinal fluid homocysteine and methylmalonic acid. *Multiple Sclerosis*, 239-245.
- Wani, N., Hamid, A., & Kaur, J. (2008). Folate status in various pathophysiological conditions. *IUBMB Life*, 834-842.
- Wattjes, M., Steenwijk, M., & Stangel, M. (2015). MRI in the Diagnosis and Monitoring of Multiple Sclerosis: An Update. *Clinical Neuroradiology*, 157-165.

- Wei, T., & Lightman, S. (1997). The neuroendocrine axis in patients with multiple sclerosis. *Brain*, 1067-1076.
- Weiland, T. (2014). The association of alcohol consumption and smoking with quality of life, disability and disease activity in an international sample of people with multiple sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, 211-219.
- Weiss, D., Dyrud, J., House, R., & Beresford, T. (2005). Psychiatric manifestations by autoimmune disorders. *Current Treatment Options Neurology*, 413-417.
- White, R., Gonsior, C., Krämer-Albers, E., Stöhr, N., Hüttelmaier, S., & Trotter, J. (2008). Activation of oligodendroglial Fyn kinase enhances translation of mRNAs transported in hnRNP A2-dependent RNA granules. *Journal of Cell Biology*, 579-586.
- Winkelmann, A., Engel, C. A., & Zettl, U. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 11/35-11/.
- Wolk, D., Price, J., & Saxton, J. (2009). Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Annual Neurology*, 557-568.
- Wynn, D., Rodriguez, M., & O'Fallon, M. (1990). A reappraisal of the epidemiology of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota. *Neurology*, 780-786.
- Yaffe, K., Middleton, L., & Lui, L. (2011). Mild cognitive impairment, dementia and their subtypes in oldest old women. *Journal of American Medical Association*, 631-636.
- Yetley, E., Pfeiffer, C., Phinney, K., Fazili, Z., Lacher, D., & Bailer, R. (2011). Biomarkers of folate status in NHANES: A roundtable summary. *American Journal of Clinical Nutrition*, 303S-312S.

10. ANEXOS

Anexo 1

Criterios de McDonald para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple

Manifestaciones clínicas	Datos adicionales
<i>≥2 episodios, evidencia clínica objetiva de ≥2 lesiones o de 1 lesión con evidencia histórica previa al episodio.</i>	Ninguno.
<i>≥2 episodios, evidencia clínica objetiva de 1 lesión.</i>	Diseminación en el espacio (DIS) por: ≥1 lesión T2 en por lo menos 2 de las 4 regiones típicas para EM en el SNC (periventricular, juxtacortical, infratentorial o médula espinal); o esperar un episodio clínico posterior que implique un sitio diferente del SNC.
<i>1 ataque, evidencia clínica objetiva de ≥2 lesiones.</i>	Diseminación en el tiempo (DIT) por: Presencia simultánea de lesiones potenciadas con gadolinio asintomáticas y lesiones no potenciadas; o nuevas lesiones T2 y/o potenciadas con gadolinio en el seguimiento con RMI, independiente del tiempo; o esperar un segundo episodio clínico.
<i>1 episodio, evidencia clínica objetiva de 1 lesión (síndrome clínicamente aislado).</i>	Diseminación en tiempo y espacio por: Lesiones y evidencias tipo DIS y DIT.
<i>Progresión neurológica insidiosa sugerente de EM (PPMS)</i>	1 año de progresión de la enfermedad (determinado de manera prospectiva o regresiva) además de 2 de los siguientes criterios: 1. Evidencia de DIS por ≥1 lesión T2 en regiones típicas de la EM. 2. Evidencia de DIS en la médula espinal por ≥2 lesiones T2. 3. Líquido cefalorraquídeo positivo para bandas oligoclonales o elevación de IgG.

Carta de consentimiento informado

Título:

“Determinación del deterioro cognitivo en pacientes con Esclerosis Múltiple y su relación con valores séricos de vitamina B12 y folatos”

Objetivo:

Determinar la relación entre los niveles séricos de vitamina B12 y folatos con el deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple.

A continuación se le proporcionará la información necesaria (justificación, objetivos, procedimientos, riesgos y beneficios) para darle a conocer el propósito de esta investigación, con la finalidad de que usted decida si desea o no participar en el proyecto. Es importante mencionar que:

- Su participación en el estudio es voluntaria. Usted está en plena libertad en negarse a participar o de retirar su participación en cualquier momento del estudio. En caso de no participar, no habrá ningún tipo de consecuencias.
- Si usted decide participar, es libre de decidir el momento en el que desee retirarse del estudio.
- Se le entregará una copia de este documento, si usted decide participar.
- El estudio no implicará ningún costo para usted.
- Si usted tiene alguna duda, comentario o preocupación con respecto al proyecto, se puede comunicar con los responsables del estudio en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro. Tel. 192 12 00 Ext. 6235, en horario de 10: 00 am a 1:00 pm con la Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez.
- La información que proporcione en el estudio es estrictamente confidencial, será utilizada exclusivamente por el equipo de investigación del estudio y no se utilizará para ningún otro propósito.

Procedimiento

1. Se canalizará al paciente con esclerosis múltiple del estado de Querétaro a la Facultad de Medicina para darle a conocer el estudio.
2. En las pláticas informativas se le brindará la información sobre el estudio (justificación, objetivos, procedimientos, posibles molestias o riesgos y posibles beneficios), para que el paciente decida si desea participar o no. Al final de las pláticas, si decide participar en el estudio y cumple con los criterios de inclusión, se le proporcionará una carta de consentimiento informado para que sea firmada por el paciente.
3. Se agendarán las citas para obtener la historia clínica del paciente y al mismo tiempo se les aplicará las pruebas Mini Plus para determinar si presenta algún trastorno psiquiátrico que pudiera afectar el deterioro cognitivo. Posteriormente se le aplicarán las pruebas MMSE y MoCA para evaluar su función cognitiva. Por otro lado, se establecerán las citas para realizar la punción venosa con la finalidad de obtener una muestra de sangre.
4. Se obtendrá una muestra de sangre, por punción venosa en la parte interna del codo y se coleccionará en tubos de plástico sin anticoagulante (Vacutainer BD SST), para la obtención de suero. Esto se llevará a cabo en el Laboratorio de Inmunología Celular y Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro.
5. Se llevará a cabo la cuantificación de vitamina B12 y folatos en la muestra del paciente.
6. Se analizarán los resultados obtenidos en las pruebas MMSE y MoCA para determinar la función cognitiva del paciente.
7. Se indicará una fecha estimada para la entrega de resultados.

Molestias o riesgos

Los riesgos potenciales que implican su participación en el estudio son mínimos. Si alguna de las preguntas de los cuestionarios le resulta incómoda, tiene el derecho a no responderla. La punción venosa no es una técnica invasiva, por lo que las posibles molestias que puede sentir son ligero dolor o una picadura, al momento de

introducir la aguja, puede experimentar una sensación pulsátil en el sitio donde se extrajo la sangre, desmayo, palidez, hipotensión, debilidad, mareos y en ocasiones pueden aparecer hematomas que se desvanecen en cuestión de días sin ninguna otra consecuencia.

Beneficios

Este estudio pretende dar un acercamiento sobre la esclerosis múltiple y el deterioro cognitivo en el estado de Querétaro. Además permitirá integrar la información que sea obtenida de este estudio para en un futuro, poder implementar programas de prevención y tratamiento que sean de ayuda para las personas que padecen la enfermedad y que les permita mejorar su calidad de vida.

Consentimiento

Yo _____, he leído y comprendido en su totalidad la información previa, así también he resuelto satisfactoriamente mis dudas sobre los procedimientos que se llevarán a cabo. Se me ha informado sobre la naturaleza del estudio y comprendo que los datos obtenidos a partir del mismo pueden ser publicados o divulgados con la única finalidad de enriquecer los conocimientos de la comunidad científica sobre el tema de estudio.

No acepto participar en el estudio

Firmo la presente carta, de la cual recibiré copia firmada y fechada, aceptando participar en el estudio.

Firma del participante/ Padre o tutor

Fecha

=====
===

He explicado al Sr (a). _____ la naturaleza, metodología, riesgos, beneficios y propósitos del estudio. De igual manera he contestado sus dudas e inquietudes. Acepto que he leído y conozco la normatividad que rige los estudios con seres humanos y la realización de este estudio se apegan a la misma.

Firma del investigador

Fecha

Historial clínico

Nombre: _____ Edad: _____
 Teléfono de contacto: _____ Sexo: _____
 Estado civil: _____ Ocupación: _____
 Escolaridad: _____ Procedencia: _____
 Diagnóstico inicial: _____ Edad de diagnóstico: _____
 Diagnóstico actual: _____ No. de brotes en 2 años: _____

1. Ascendencia

	Latino	Caucásico	Europeo	Árabes
Padre				
Madre				
Abuelo materno				
Abuela materna				
Abuelo paterno				
Abuela paterna				

2. Indica a qué edad padeció las siguientes enfermedades o procedimientos quirúrgicos.

	No	No sé	Sí	0-5	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30
Remoción de amígdalas									
Sarampión									
Rubeola									
Varicela									
Neumonía									
Virus JC									

2. ¿Ha padecido mononucleosis infecciosa? (en caso de no, pasar a pregunta 6)

- Sí
- No
- No sé

3. ¿Recuerda haber confirmado el diagnóstico mediante una prueba de sangre?

- Sí
- No
- No sé

4. ¿A qué edad tuvo mononucleosis?

- 0-5 años
- 6-10 años
- 11-15 años
- 16-20 años
- 21-25 años
- 26-30 años

5. ¿Recuerda en qué mes fue diagnosticado con mononucleosis?

a. En caso de no recordar el mes exacto, ¿puede recordar la temporada?

- Primavera
- Verano
- Otoño
- Invierno
- No recuerdo

6. ¿Ha tenido infecciones del tracto urinario? ¿A qué edad estimada padeció la infección?

No	No sé	Sí	0-5	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30
----	-------	----	-----	------	-------	-------	-------	-------

7. ¿Ha tenido infecciones parasitarias? ¿A qué edad estimada padeció la infección?

No	No sé	Sí	0-5	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30
----	-------	----	-----	------	-------	-------	-------	-------

8. ¿Ha presentado alergia a alguno de los siguientes compuestos? Si la respuesta es Sí, estime la edad aproximada de aparición de los primeros síntomas.

No	No sé	Sí	0-5	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30
----	-------	----	-----	------	-------	-------	-------	-------

Polen

Polvo

Pelaje

animal/peluche

Alimentos

Otros:

9. ¿Algún doctor le ha dicho que usted presenta alguno de los siguientes padecimientos?

	No	No sé	Sí	Edad de diagnóstico
Lupus				
Artritis reumatoide				
Hipotiroidismo				
Hipertiroidismo				
Esclerosis múltiple				
Neuritis óptica				
Enfermedad de Crohn				
Colitis ulcerativa				
Diabetes mellitus I				
Enfermedad celiaca				
Psoriasis				
Leucemia				
Linfoma de Hodgkin				
Linfoma de No-Hodgkin				
Melanoma de cáncer de piel				
No-melanoma de cáncer de piel				
Problemas renales				
Otros:				

10. ¿Algún familiar presenta alguna de las siguientes enfermedades?

	No	Padre	Madre	Hermano (a)	Hijo (a)	No sé
Lupus						
Artritis reumatoide						
Hipotiroidismo						
Hipertiroidismo						
Esclerosis múltiple						
Neuritis óptica						
Enfermedad de Crohn						
Colitis ulcerativa						
Diabetes mellitus I						
Enfermedad celiaca						
Psoriasis						
Leucemia						
Linfoma de Hodgkin						

Linfoma de No-Hodgkin

Melanoma de cáncer de piel

No-melanoma de cáncer de piel

Problemas renales

Otros: _____

11. ¿Padece alguno de los siguientes síntomas?

Pérdida del equilibrio	Debilidad en extremidades	Urgencia intensa de orinar	Mareos/pérdida del equilibrio	Problemas para masticar o deglutir
Espasmos	Parálisis	Incontinencia	Pérdida de la audición	
Problemas de movilidad	Estreñimiento y escape de heces	Problemas visuales	Problemas de concentración/memoria	
Problemas de coordinación y movimientos finos	Dificultad para comenzar a orinar	Depresión	Disfunción sexual	
Temblor en extremidades	Necesidad frecuente de orinar	Fatiga	Problemas para hablar	

12. Tratamiento actual

Dosis

Interferón beta	
Acetato de glatiramer	
Tisabri	
Natalizumab	

Otro:

13. ¿Recientemente se ha realizado estudios de Resonancia magnética?

Si

No

14. ¿Consume suplementos de vitamina B?

Si

No

MINI Plus

M.I.N.I. PLUS

MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW

MINI INTERNACIONAL NEUROPSYCHIATRICA EVALUACION

Versión en Español 5.0.0

USA: D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K. Harnett-Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan
University of South Florida College of Medicine - Tampa

FRANCE: Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Heguarta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. Lépine,
Hôpital de la Salpêtrière - Paris

Versión en español:

L. Ferrando, J. Bobes, J. Gibert
Instituto IAP - Madrid - España
M. Soto, O. Soto

University of South Florida - Tampa-USA
Asesores de traducción: L. Franco-Alfonso, L. Franco, C. Santana

© Copyright 1992-2004 Sheehan DV & Lecrubier Y

Todos los derechos están reservados. Ninguna parte de este documento puede ser reproducida o transmitida en forma alguna, ni por cualquier medio electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias y sistemas informáticos, sin previa autorización escrita de los autores. Investigadores y clínicos que trabajen en instituciones públicas o lugares no lucrativos (incluyendo universidades, hospitales no lucrativos e instituciones gubernamentales) pueden hacer copias del M.I.N.I. para su uso personal.

MINI Plus Español 5.0.0 (1 de enero del 2004)

Examen Mínimo del Estado Mental de Folstein (MMSE)



Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
SERVICIO DE GERIATRÍA
 Clínica de Cognición

Examen Mínimo del Estado Mental de Folstein (MMSE)	
1. ¿Qué fecha es hoy? (día, mes, año, día de la semana, estación).	_____ /5
2. ¿En dónde estamos? (hospital, piso, delegación, ciudad, país).	_____ /5
3. Repita estos 3 objetos: MESA, LLAVE, LIBRO (Uno c/segundo).	_____ /3
4. Reste 7 a 100 y al resultado vuélvale a restar 7 (93, 86, 79, 72, 65). Pare después de cinco respuestas. Deletree la palabra MUNDO al revés (O D N U M). Considere únicamente la mejor calificación de las 2 pruebas.	_____ /5
5. ¿Cuáles fueron los 3 objetos mencionados anteriormente?	_____ /3
6. Muestre una Pluma y un Reloj y pida que los identifique.	_____ /2
7. Repita la siguiente frase: " NI SI ES, NI NO ES, NI PEROS "	_____ /1
8. Cumpla la siguiente orden verbal (no se podrá repetir nuevamente): "Tome esta hoja con su mano derecha, dóblela por la mitad y colóquela en el piso"	_____ /3
9. Lea la siguiente frase y realice lo que en ella dice " CIERRE LOS OJOS "	_____ /1
10. Escriba una Frase, Enunciado u Oración con cualquier cosa que me quiera decir	_____ /1
11. Copie estos dibujos (Pentágonos cruzados)	_____ /1
TOTAL	<div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px;">_____ /30</div>

FUENTE: Folstein MF, Folstein S, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. J Psych Res 1975; 12: 189-198

Determinación cognitiva de Montreal (MoCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)
 Versión Mexicana / J.J. Versión Alterna

NOMBRE: _____
 Nivel de estudios: _____ Fecha de nacimiento: ____/____/____
 Sexo: _____ Fecha: ____/____/____

VISOESPACIALEJECUTIVA		Copiar el cubo		Dibujar un Reloj (Cuatro y Cinco) (3 puntos)			Puntos	
								<input type="checkbox"/> Contorno <input type="checkbox"/> Números <input type="checkbox"/> Agujas
[]		[]		[]			5	
DENOMINACIÓN								
							Puntos	
[]		[]		[]				3
MEMORIA								
Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuerde las 5 minutos más tarde.		CAMIÓN	PLÁTANO	VIOLIN	ESCRITORIO	VERDE	Sin puntos	
1er intento		[]	[]	[]	[]	[]		
2º intento		[]	[]	[]	[]	[]		
ATENCIÓN								
Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla.		[] 3 2 9 6 5 El paciente debe repetirla a la inversa. [] 8 5 2						Puntos
Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.		[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B						
Restar de 7 en 7 empezando desde 90		[] 83	[] 76	[] 69	[] 62	[] 55	3	
4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos								
LENGUAJE								
Repita: Un pájaro puede volar dentro de verbenales cerrados si está oscuro y abierto [] La abuela caíflora está siempre hace más de una semana []		[]						2
Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "S" en 1 min.		[] _____ (N ≥ 11 palabras)						1
ABSTRACCIÓN								
Similitud entre p. ej. zanahoria – papa= vegetales		[] diamante – rubí		[] cañón – rifle				2
RECUERDO DIFERIDO								
Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS		CAMIÓN	PLÁTANO	VIOLIN	ESCRITORIO	VERDE	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente	
Optativo		[]	[]	[]	[]	[]		
Pista de categoría Pista elección múltiple		[]	[]	[]	[]	[]		
ORIENTACIÓN								
[]		[]	[]	[]	[]	[]	6	
Adaptación: L. Ledesma PhD.		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL			30	
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org		Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios						
Administrado por: _____								