

Esclerosis múltiple recurrente remitente en el sector público de salud de Chile. Descripción clínica de 314 pacientes

JORGE NOGALES-GAETE^{1,2}, RODRIGO ARACENA^{1,2},
SERGIO CEPEDA-ZUMAETA^{1,2}, CLAUDIO ELOIZA^{1,2},
PAULA AGURTO^{1,2}, VANNIA DÍAZ^{1,a}, SILVIA LABBÉ^{1,b},
SÉFORA MARTÍNEZ^{1,c}, JAZMÍN FLORES^{1,4,d}, CASANDRA ARAYA^{3,d}

Clinical features of 314 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

Background: Immunomodulatory drugs (IMD), Interferon β 1a, β 1b and glatiramer acetate are available in the Chilean public health system since June 2008 for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RR-MS). Diagnostic confirmation and programmed follow up of these patients is carried out at a public national reference center. **Aim:** To describe the epidemiological and clinical features of 314 patients evaluated in this center between 2008 and 2012. **Patients and Methods:** Review of clinical records, to obtain information about demographic background, medical history, expanded disability status scale of Kurtzke (EDSS), multiple sclerosis functional composite (MSFC), intensity fatigue scale of Krupp, Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BNR-R) and anxious-depressive manifestations using Hamilton and Beck questionnaires. **Results:** The ages of patients ranged from 12 to 63 years and 67% were women. The initial symptoms were sensory disturbances in 20%, motor alterations in 18% and optical neuritis in 16%. In 9% of patients, the disease began with several manifestations. The EDSS was 4 or less in 73% of patients and cognitive impairment was observed in 34%. Treatment failure during the first and second years, occurred in 23 and 26% of patients, respectively. Male gender, age under 40 and brainstem malfunction at the onset of disease, were predictive of treatment failure during the second year. **Conclusions:** The features of these patients are very similar to those reported abroad.

(Rev Med Chile 2014; 142: 559-566)

Key words: Disease progression; Immunomodulation; Multiple Sclerosis; Relapsin-Remitting.

¹Servicio de Neurología, Complejo Asistencial Barros Luco Trudeau.

²Departamento de Neurología Facultad de Medicina Universidad de Chile.

³Escuela de Fonoaudiología, Universidad Autónoma de Chile.

⁴Escuela de Fonoaudiología, Universidad Andrés Bello. Santiago de Chile.

^aPsicóloga.

^bEnfermera Universitaria.

^cKinesióloga.

^dFonoaudióloga.

Recibido el 15 de diciembre de 2013, aceptado el 8 de mayo de 2014.

Correspondencia a:

Dr. Jorge Nogales-Gaete
Servicio de Neurología y Centro de Referencia Nacional
MINSAL-GES para Esclerosis Múltiple.
Complejo Asistencial Barros Luco Trudeau.
Departamento de Neurología Sur, Facultad de Medicina.
Universidad de Chile.
nogalesjorge65@gmail.com

Esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante-degenerativa del sistema nervioso central (SNC). Es multifactorial, afecta individuos en etapas productivas y mayormente mujeres. Su prevalencia fue descrita por Davenport y Kurtzke, postulando en el hemisferio norte una distribución casuística latitudinal con distancia correlativa al Ecuador¹⁻³. Su diagnóstico se basa en demostración clínica o para-clínica de

diseminación témporo-espacial de lesiones desmielinizantes del SNC⁴. La evolución más frecuente es recurrente-remitente (EM-RR) caracterizada por episodios de disfunción neurológica mayores a 24 h de duración, denominados brotes⁵.

Las terapias se categorizan como dirigidas al manejo del brote, alivio sintomático y modificadoras de la evolución (FIM)⁶. En estas, en las denominadas terapias de primera línea, se ubi-

can interferón-beta y acetato de glatiramer, (no accesibles en sistema público de salud chileno hasta 2008), y las de segunda línea, natalizumab y fingolimod, aún no disponibles.

Desde marzo de 2008, la calificación inicial y control programado de pacientes con EM-RR beneficiarios del sistema público chileno se realiza por nuestro equipo como referentes nacionales, primero a cargo de un programa piloto de FIM y posteriormente en el marco del sistema de garantías explícitas de salud (GES). Esto nos ha permitido evaluar una casuística de la que comunicamos aspectos clínico-epidemiológicos, basales y evolutivos. En este contexto, compartimos la opinión de Vizcarra respecto a que la divulgación de descripciones como esta sirve para el conocimiento local de la enfermedad⁷.

Pacientes y Método

Los pacientes fueron evaluados en el complejo asistencial Barros Luco (CABL) entre marzo de 2008 y julio de 2012. Evaluamos 407 pacientes, 314 de los cuales calificaron para tratamiento inmunomodulador. Realizamos: revisión de antecedentes demográficos, evaluación clínica neurológica, aplicación escala ampliada de discapacidad de Kurtzke (EDSS), escala funcional compuesta, aplicación escala de intensidad de fatiga de Krupp, investigación de alteraciones cognitivas mediante batería neuropsicológica repetible breve de Rao (BNR-R) y manifestaciones depresivo-ansiosas mediante cuestionarios de Hamilton, Beck, o ambos. El análisis y versiones ocupadas en BNR-R y escalas de Hamilton o Beck están descritos en un trabajo previo nuestro⁸. Revisamos exámenes radiológicos registrando informes, observaciones complementarias y correlato con criterios de Barkhof-Tintoré⁹. Controlamos respuesta a tratamiento, definiendo la falla de este como presencia combinada de alguna de las siguientes condiciones en pacientes con un año de tratamiento:

- 1) Presencia de brotes.
- 2) Deterioro de uno o medio punto del puntaje EDSS basal correspondiente.
- 3) RM con nuevas lesiones en T2 o lesiones captantes de gadolinio.

Los criterios de envío consistían en:

- Forma clínica EM-RR.

- Diagnóstico según criterios de Mac Donald (2005).
- Presencia de al menos un brote en últimos dos años.
- Menores de 50 años sin uso previo de FIM.
- Enfermedad inferior a 4 años.
- EDSS de 5 ó menos.

Desde diciembre de 2008 se omitieron restricciones de uso de tratamiento previo, edad, tiempo de enfermedad y se amplió la tolerancia de discapacidad hasta EDSS 6.

Al momento de este informe, 218 pacientes tenían seguimiento un año y 132, dos años.

Resultados

Los pacientes procedían de Chile continental (17° 30' y 56° 30' latitud sur, 70° longitud oeste). Hubo 93 que no calificaron para tratamiento las causas se describen en la Figura 1.

De quienes calificaron 67% eran mujeres (razón 2:1), con inicio promedio de enfermedad a los 29 años (5 a 59). El rango etario fluctuó entre 12 y 63, mediana 35,2 años; 81% tenía entre 20 y 50 años. El 56% poseía 13 o más años de escolaridad y 91% al menos 9 años.

Hubo mayor número de pacientes provenientes de la Región Metropolitana (44%), coincidente con el mayor porcentaje poblacional de esta. La tasa de envío de pacientes, en relación con la población estimada por región, fluctuó entre 0,53 a 3,25 por 100.000 habitantes, excepción a esto fue Tarapacá desde donde no recibimos pacientes. La tasa más alta de envío fue Atacama con 3,25, seguida por Magallanes con 3,17. No observamos gradiente latitudinal regular y consistente, ni mayor prevalencia de envío de pacientes en relación con el paralelo 40°. Observamos antecedente de otro familiar con EM en 9 pacientes. Si bien no contamos con estudios genéticos, anecdóticamente, de acuerdo a los apellidos del paciente, calificamos 311 casos como mestizos, uno como caucásico y dos como mapuches.

La sintomatología inicial consistió en: alteraciones sensitivas (20,4%), motoras (18%) y neuritis óptica (NO) (16%). 27 casos (8,6%) debutaron con manifestaciones múltiples. La tasa anual promedio de brotes en los dos años previos fue 1,7. El 56,6% presentaba hasta 2 brotes por año, 36,4% entre 2 y 4 y 7% más de 4. El 73% presentaba

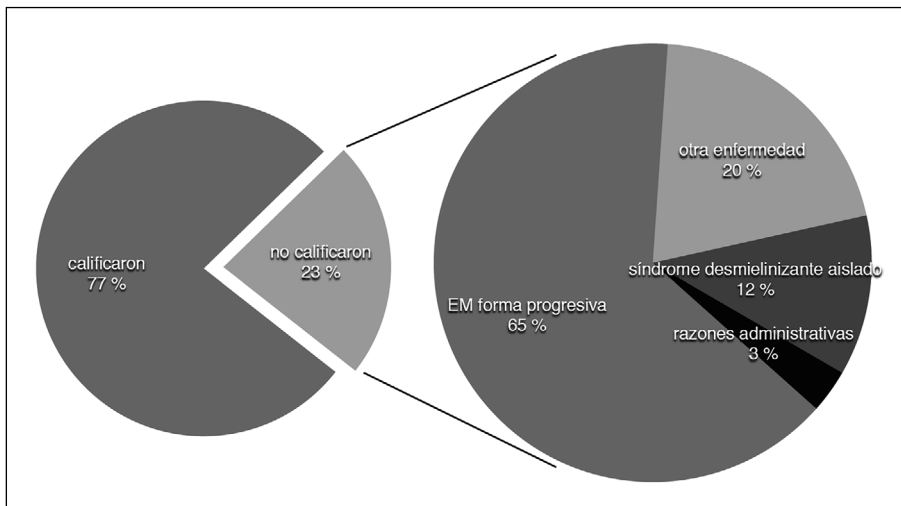


Figura 1. EM-RR en sector público de salud de Chile. Distribución de casos evaluados.

EDSS menor a 4 (35% de ellos era menor a 2). El 16% entre 4,5 a 5,5 y 11% EDSS de 6 o más.

Los porcentajes de depresión, ansiedad y fatiga severa fueron de 41%, 31,7% y 24% respectivamente.

Consideramos alteración cognitiva (AC) como falla en un sub-test de la BNR-R observándola en 106 pacientes (34%). Encontramos deterioro cognitivo (DC) en 93 casos (29%), definido como alteración de dos sub-test de la BNR-R para dominios cognitivos diferentes. Tanto para AC como DC excluimos los casos con fatiga o depresión severa. Los sub-test más alterados fueron los que exploraban atención-concentración y memoria verbal.

En la evaluación de RM, cuantificamos individualmente criterios de Barkhof-Tintoré^{9,10}. Al respecto, 92,9% presentaba 3 o más de dichas alteraciones.

El estudio de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo se realizó en 56,6% del total, siendo positivas en 44% de ellos.

Los datos de falla de tratamiento los obtuvimos (según definición explicitada) en evaluaciones de control anuales estandarizadas respecto del ingreso o antes si el médico tratante lo solicitaba. Así, agrupamos los pacientes según tiempo de tratamiento (Tabla 1); en el primer año de control observamos falla en 49 de 218 casos controlados (22,5%). En el segundo año la cifra fue de 31 para 121 pacientes (25,6%). Hubo 10 casos que presentaron falla a dos FIM, indicados uno de

ellos en el primero y otro en el segundo año. Este subgrupo representa 3,2% del total y 8,3% de los controlados el segundo año.

Tanto en primero como en segundo año de seguimiento, las condiciones más frecuentes que llevaron a considerar falla de tratamiento fueron combinación de brotes y deterioro de RM con 27 y 38% de casos para cada año respectivamente. Durante el primer año de seguimiento, 19% de los pacientes en falla de tratamiento presentaron los tres criterios, el segundo año esta situación se repitió en 29%.

Evaluamos variables clínicas eventualmente predictoras de falla de tratamiento a dos años: tasa de brotes, edad y forma de inicio, nivel EDSS y género. De ellas, las que se relacionaron con mayor probabilidad para dicha condición fueron: género masculino, edad de inicio menor a 40 años y debut con manifestaciones de tronco cerebral ($p: 0,05$).

Tabla 1. EM-RR en sistema público de salud de Chile. Falla de tratamiento de pacientes al final del primer y segundo año de seguimiento (Tratamiento con Interferón beta 1a, beta 1b y Acetato de glatiramer)

Pacientes controlados	Primer año de tratamiento	Segundo año de tratamiento
Total	218	121
Sin falla	169 (77,5%)	90 (74,4%)
En situación de falla	49 (22,5%)	31 (25,6%)

Discusión

Existen escasas publicaciones nacionales respecto de datos clínico-epidemiológicos de pacientes con EM en cualquier modalidad. En 1989, Álvarez y Cárdenas describen conversión a EM en un caso sobre 23 pacientes con NO¹¹. También en 1989, Castillo y cols. evalúan el aporte de la electrofisiología en el diagnóstico de EM en 40 casos con criterios de sospecha diagnóstica; en ese contexto encuentran alta frecuencia de alteración de potenciales evocados somato-sensoriales, algo menor en visuales y escasa en auditivos. Describen como sitios más frecuentemente implicados: nervio óptico, tronco cerebral y médula espinal. Finalmente, plantean que pudiese existir un patrón desmielinizante especial para Chile¹².

En 1992 Álvarez y cols. describen datos clínicos de 68 pacientes en quienes observan promedio de inicio de la enfermedad 30 años, relación mujeres/hombres 2:1, manifestaciones motoras como más frecuentes en debut y ausencia de casos familiares. Concluyen que la gravedad de la enfermedad en Chile es similar a otras regiones sin patrón característico¹³.

Nuestro grupo de trabajo describió en el año 2010 características de 79 pacientes con EM-RR evaluados en el programa piloto FONASA-MINSAL de FIM encontrando edad de inicio promedio de 33 años, predominio femenino (2,4/1), sintomatología sensitiva como forma inicial aislada más frecuente, sintomatología múltiple como forma más frecuente de presentación y EDSS promedio 3 al momento de la evaluación¹⁴.

Respecto de la prevalencia en Chile, Fernández y cols., en Magallanes, utilizando método captura-recaptura, la estiman en 14 por 100.000 habitantes¹⁵. En relación con la incidencia, Díaz y cols., en estudio descriptivo basado en registros de hospitalizaciones por EM, la estiman en 0,9 (0,75-1,05) casos por 100.000 habitantes en el período 2001-2006. La zona sur presentó tasas de incidencia más altas, siendo catalogada como *cluster* por los autores y no se encontró correlación entre tasas de incidencia y latitud, o radiación ultravioleta¹⁶.

En Latinoamérica, una reciente publicación¹⁷ revisó 38 estudios de diversos países, sumando 4.524 pacientes con diferentes modalidades evolutivas: la forma EM-RR fue más frecuente, el porcentaje de mujeres varió entre 60 y 80%, el principal síntoma inicial fue motor, seguido por NO y sensitivo; la incidencia estimada fluctuó entre 1,6 y 19,6 casos por 100.000 habitantes sin evidenciar gradiente latitudinal. Estos datos, en general, concuerdan con los nuestros con dos salvedades: primero, nuestros pacientes son sólo EM-RR, condición necesaria para ingresar al programa de tratamiento; segundo, al comparar la sintomatología de debut de nuestros pacientes con países de latitud similar como Argentina y Brasil, tenemos algunas diferencias puesto que en ellos es más frecuente el inicio con NO, en tanto que nuestros pacientes presentaron manifestaciones sensitivas como manifestación inicial¹⁸⁻²⁴. La Tabla 2 compara algunas características clínicas de nuestros pacientes en relación con otras series de latinoamericanas y latinos de Estados Unidos de Norteamérica.

Tabla 2. EM-RR en sistema público de salud de Chile. Comparación con otras series latinoamericanas

Autor/ país	Melcon MO/ Argentina ¹⁸	Amezcuca L/ USA ¹⁹	Ferreira/ Brasil ²⁰	Fragoso/ Brasil ²¹	Moreira MA/ Brasil ²²	Arruda/ Brasil ²³	Cardoso E/ Brasil ²⁴	Vizcarra/ Perú ⁷	Pacientes chilenos
Número de pacientes	72	125	118	81	302	200	121	55	314
Porcentaje de EM-RR	75	95	70	82,7	72	91	91,3	49	100
Síntoma inicial más frecuente	Neuritis óptica	Neuritis óptica	No consignado	No consignado	Sensitivos	Tronco y cerebelo	Neuritis óptica	Neuritis óptica	Sensitivos
Porcentaje de mujeres	65,3	70,3	80	76,5	75	64,5	80	65	67
Edad de inicio de la enfermedad	29,3	28,4	39	32	29,6	32	31,1	31,5	29

Un aspecto menos evaluado en Latinoamérica^{25,26} es la investigación de la función cognitiva y alteraciones psiquiátricas, a este respecto nuestros resultados muestran porcentajes de alteraciones algo inferiores a los principales estudios referentes en este sentido, por ejemplo el multicéntrico RECONEM, realizado en 111 pacientes argentinos evidenció una frecuencia de 43,2% de alteraciones cognitivas. Creemos que la diferencia se produce porque la definición de DC usada por nosotros es más restrictiva, al considerar el compromiso de dominios cognitivos diferentes, excluir pacientes severamente deprimidos o fatigados y evaluar sólo pacientes de forma EM-RR. Respecto del perfil de compromiso de las mismas, lo encontrado en nuestros pacientes es similar a lo observado tanto en pacientes latinoamericanos como de otras regiones²⁵⁻²⁷.

Lo anterior es más evidente al comparar nuestros resultados con resultados de trabajos como el de Deloire y cols. y el “*Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis study group*” realizados en Europa en los que se evaluaron sólo pacientes EM-RR, con el mismo instrumento y con una definición muy parecida a la nuestra^{27,28}. Sobre la presencia de manifestaciones psiquiátricas (depresión o ansiedad), también nuestros resultados son comparables a lo comunicado internacionalmente que sitúa la depresión mayor en torno a 20% y la ansiedad severa en 50%²⁹⁻³¹.

Respecto al acceso a FIM, en la revisión latinoamericana señalada¹⁷ el uso de ellos fue en promedio 35%, esto representa una diferencia notable con nuestros pacientes ya que todos, una vez evaluados, iniciaron su uso.

En el seguimiento, ante falla de tratamiento, intolerancia o reacciones adversas graves al FIM y ocasionalmente ante respuesta sub-óptima (sólo un criterio de falla), cambiamos la medicación por otro fármaco. Este era también de los denominados de primera línea, ya que nuestro arsenal no contempla hasta ahora la posibilidad de uso de medicamentos de segunda línea de tratamiento³²⁻³⁵.

Pese al todavía breve tiempo de seguimiento, los datos de nuestros pacientes nos hacen coincidir con el grupo de Barcelona (Río y cols.) respecto de lo adecuado del uso de criterios combinados (clínicos e imagenológicos) que incluyan la progresión del EDSS en la definición de falla de tratamiento, ya que serían un mejor predictor

de discapacidad a largo plazo³⁶. Es importante mencionar que aunque existe relativo acuerdo general respecto de los 3 parámetros que seguimos, aún no existe consenso respecto a qué considerar como falla de tratamiento. Algunos centros aplican tolerancia cero a la alteración de cualquier parámetro, incluyendo imágenes en forma aislada, otros consideran que debe estar presente al menos un componente clínico, sea brotes o aumento de discapacidad. Existe discusión sobre el valor del deterioro cognitivo como índice de falla de tratamiento. Los porcentajes de falla de tratamiento de nuestros casos son comparables a lo comunicado internacionalmente sobre estudios basados en práctica clínica³⁷. Consideramos que el número de pacientes de nuestra serie resta valor a los datos de falla agrupados según fármacos, información que por lo demás está disponible con respaldo de miles de casos.

Respecto de variables relacionadas a falla de tratamiento a dos años de seguimiento, el género masculino y debut de la enfermedad con lesiones de tronco detectados en nuestro estudio eran predecibles y acorde con la literatura³⁸. Sobre el inicio de la enfermedad antes de los 40 años como predictor de falla; si bien no coincide con la literatura, pudiese explicarse porque nuestro criterio de falla considera al menos un elemento de actividad inflamatoria (brotes o nuevas lesiones en RM) y aumento de discapacidad, ello lo hace sensible para la fase inflamatoria de la enfermedad característica de pacientes más jóvenes³⁹ y menos útil como instrumento de medición de falla en fases más avanzadas.

Un aspecto destacable de nuestra serie, graficado en la Figura 2, es su carácter nacional. Esto representa un avance en la equidad al acceso a diagnóstico y tratamiento, máxime considerando que el costo directo mensual promedio de los FIM en Chile es aproximadamente US \$ 1.342, siendo el ingreso promedio familiar de nuestros pacientes de US \$ 622. Estos valores se reducen al menos 80% al ingresar el paciente a tratamiento mediante modalidad de atención institucional en que se enmarca nuestro trabajo.

En suma, el presente trabajo es la continuación natural de la experiencia publicada por nuestro grupo el año 2010¹⁴, constituye hasta ahora la mayor serie nacional al respecto, con una evaluación multidisciplinaria sistemática y periódica. Podemos decir que nuestros pacientes represen-

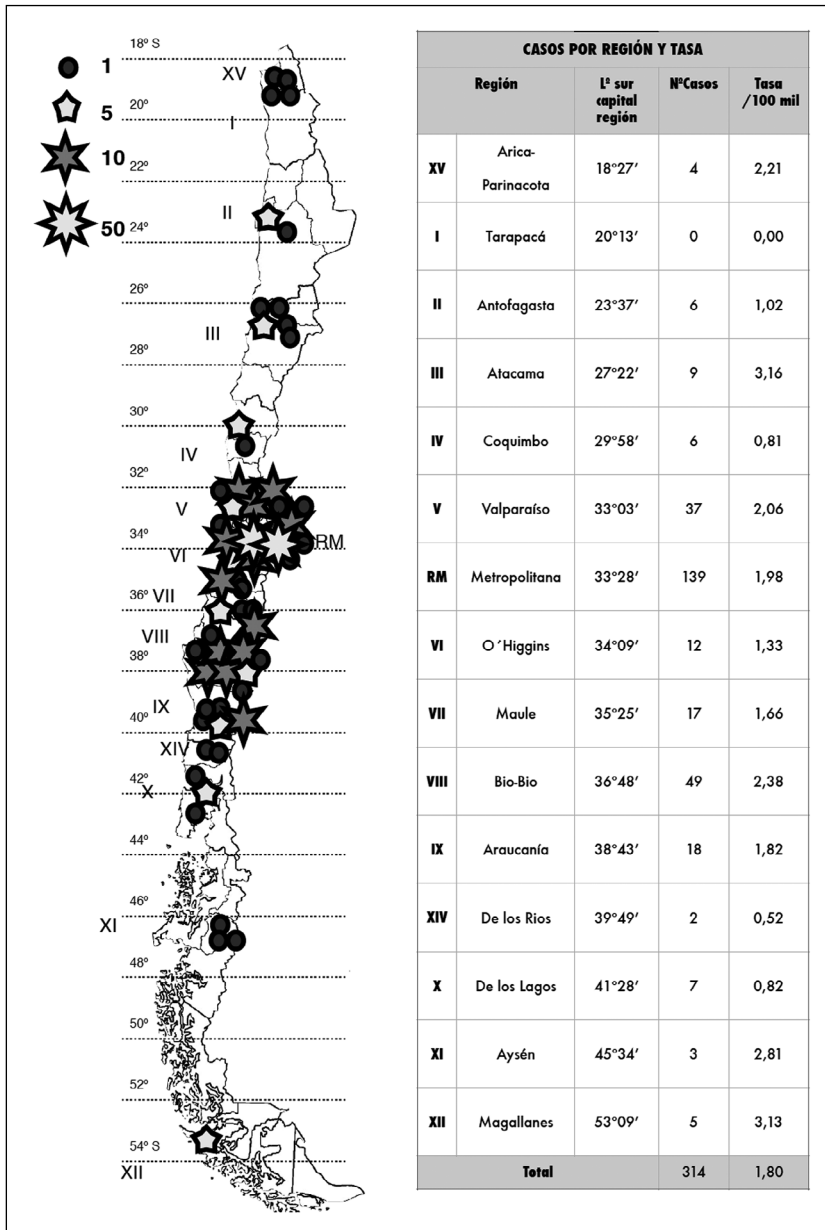


Figura 2. EM-RR en el sector público de Chile. Distribución territorial de envío de casos.

tan un grupo de portadores de EM-RR con poca discapacidad física pero con enfermedad muy activa clínicamente aún bajo tratamiento con FIM. Básicamente, como grupo no se diferencian en términos demográficos y clínicos (físico, cognitivo y psiquiátrico) de lo descrito en nuestro informe anterior, por otros autores latinoamericanos o de otras regiones. El debut de la enfermedad por

manifestaciones sensitivas sería una diferencia a señalar de nuestros casos respecto de la mayoría de series latinoamericanas.

En relación a la efectividad de los FIM de primera línea como los que disponemos, lo que hemos observado en nuestros pacientes también concuerda con lo comunicado internacionalmente³⁷.

Respecto de la evaluación multidisciplinaria en EM, diversas publicaciones⁴⁰⁻⁴² señalan que esta forma de trabajo redundante en una atención más adecuada, con mejor impacto en la calidad de vida de los pacientes, que la exclusiva atención médica. La multiplicidad de problemas de los pacientes requiere terapias complejas integradas e integrales, haciendo necesario la interacción de un equipo para su manejo, la alternativa de evaluación secuencial independiente nos parece menos efectiva, por ello consideramos de máxima importancia la mantención de un equipo amplio de trabajo e idealmente su replicación en otras zonas de Chile.

Referencias

1. Kurtzke JF. Epidemiology and multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005; 16 (2): 327-49.
2. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010; 9 (5): 520-32.
3. Hogancamp W, Rodríguez M, Weinshenker B. The epidemiology of multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 871-8.
4. Gasperini C. Differential diagnosis in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2001; 22 Suppl 2: S93-7.
5. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126 (Pt 4): 770-82.
6. Abad P, Nogales-Gaete J, Rivera V, Cristiano E, Hamuy F, Oehninger C, et al. Grupo de Estudio de Esclerosis Múltiple de Latinoamérica Lactrims. Documento de consenso de LACTRIMS para el tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple y sus variantes clínicas. *Rev Neurol* 2012; 55 (12): 737-48.
7. Vizcarra-Escobar D, Cava-Prado L, Tipismana-Barbarán M. Esclerosis múltiple en Perú. Descripción clínico epidemiológica de una serie de pacientes. *Rev Neurol* 2005; 41 (10): 591-5.
8. Nogales-Gaete J, Aracena R, Díaz V, Zitko P, Eloiza C, Cepeda-Zumaeta S, et al. Evaluación neuropsicológica en 129 pacientes chilenos con esclerosis múltiple recurrente remitente previo a inicio de fármacos inmunomoduladores. *Rev Med Chile* 2012; 140 (11): 1437-44.
9. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059-69.
10. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Río J, Díaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21 (4): 702-6.
11. Álvarez G, Cárdenas M. Multiple sclerosis following optic neuritis in Chile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52 (1): 115-7.
12. Castillo JL, Ruíz F, Lavados J, Álvarez G, Monari M. La esclerosis múltiple en nuestro medio asistencial: análisis clínico, electrofisiológico e inmunológico. *Rev Med Chile* 1989; 117 (10): 1122-9.
13. Álvarez G, Castillo JL, Ruíz F, Cárdenas M, Fauré E, Lavados J. Multiple sclerosis in Chile. *Acta Neurol Scand* 1992; 85 (1): 1-4.
14. Nogales-Gaete J, Aracena R, Agurto P, Cepeda S, Figueroa C, González Carola, et al. Programa piloto para pacientes beneficiarios de Fonasa, que padecen Esclerosis Múltiple. Tratamiento con Inmunomoduladores en el Sistema Público de Salud de Chile. Informe del primer año, 10 de julio 2008-30 de junio de 2009. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2010; 48 (supl. 1): 9-92.
15. Fernández R. Esclerosis Múltiple en la Región de Magallanes-Chile, Extremo Austral del Continente en: Arriagada C, Nogales-Gaete J. Edit. *Esclerosis Múltiple: Una mirada Ibero-panamericana*, Segunda Edición, New York, Demos Medical Pub 2008, PP 229-36.
16. Díaz V, Barahona J, Antinao J, Quezada R, Delgado I, Silva C, et al. Incidence of multiple sclerosis in Chile. A hospital registry study. *Acta Neurol Scand* 2012; 125: 71-5.
17. Ojeda E, Díaz-Cortés D, Rosales D, Duarte-Rey C, Anaya JM, Rojas-Villarraga A. Prevalence and clinical features of multiple sclerosis in Latin America. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115 (4): 381-7.
18. Melcon MO, Gold L, Carrá A, Cáceres F, Correale J, Cristiano E, et al. Patagonia Multiple Sclerosis Research Project. Argentine Patagonia: prevalence and clinical features of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14 (5): 656-62.
19. Amezcua L, Lund BT, Weiner LP, Islam T. Multiple sclerosis in Hispanics: a study of clinical disease expression. *Mult Scler J* 2011; 17: 1010-6.
20. Ferreira M, Machado M, Vilela M, Guedes M, J. Ataíde L, Santos S, et al. Epidemiology of 118 cases of multiple sclerosis after 15 years of follow-up on the reference center of Hospital da Restauração, Recife, Pernambuco, Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2004; 62: 1027-32.
21. Fragoso YD, Fiore APP. Description and characteristics of 81 patients attending the Reference Center for Multiple Sclerosis of the coastal region of the state of São

- Paulo-Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2005; 63: 741-4.
22. Moreira MA, Felipe E, Mendes MF, Tilbery CP. Multiple sclerosis: descriptive study of its clinical forms in 302 cases. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2000; 58: 460-6.
23. Arruda WO, Scola RH, Teive HA, Werneck LC. Multiple sclerosis: report on 200 cases from Curitiba, Southern Brazil and comparison with other Brazilian series. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2001; 59: 165-70.
24. Cardoso E, Fukuda T, Pereira J, Seixas J, Miranda R, Rodrigues B, et al. Clinical and epidemiological profile of multiple sclerosis in a reference center in the State of Bahia, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64 (3B): 727-30.
25. Cáceres F, Vanotti S, Rao S; RECONEM Workgroup. Epidemiological characteristics of cognitive impairment of multiple sclerosis patients in a Latin American country. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011; 33 (10): 1094-8. Epub 2011 Oct 6. 15.
26. Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, Sandoval G, Cáceres F, Garcea O, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Mult Scler* 2006; 12 (2): 187-95.
27. Deloire M, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Brochet B. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Mult Scler* 2010; 16 (5): 581-7.
28. Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Goretti B, et al. COGIMUS Study Group. Cognitive impairment and its relation with disease measure in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Mult Scler* 2009; 15 (7): 779-88.
29. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler* 2011; 17 (11): 1276-81.
30. Wood B, van der Mei IA, Ponsonby AL, Pittas F, Quinn S, Dwyer T, et al. Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue over time in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19 (2): 217-24.
31. Giordano A, Granella F, Lugaresi A, Martinelli V, Trojano M, Confalonieri P, et al. SIMS-Trial group. Anxiety and depression in multiple sclerosis patients around diagnosis. *J Neurol Sci* 2011; 307 (1-2): 86-91.
32. Freedman MS, Blumhardt LD, Brochet B, Comi G, Noseworthy JH, Sandberg-Wollheim M, et al. Paris Workshop Group. International consensus statement on the use of disease-modifying agents in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8 (1): 19-23.
33. García-Merino A, Fernández O, Montalbán X, de Andrés C, Oreja-Guevara C, Rodríguez-Antigüedad A, et al. Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple. *Neurología* 2013; 28 (6): 375-8.
34. García Merino A, Fernández O, Montalbán X, de Andrés C, Arbizu T. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple: escalado terapéutico. *Neurología* 2010; 25 (6): 378-90.
35. Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica Esclerosis Múltiple. 2010.
36. Río J, Nos C, Tintoré M, Téllez N, Galán I, Pelayo R, et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2006; 59 (2): 344-52.
37. Pozzilli C, Prosperini L, Sardella E, De Giglio L, Onesti E, Tomassini V. Postmarketing survey on clinical response to interferon beta in relapsing multiple sclerosis: the Roman experience. *Neurol Sci* 2005; 26 Suppl 4: S174-8.
38. Confavreux C, Vukusic S. The clinical epidemiology of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2008; 18 (4): 589-622.
39. Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol* 2007; 20 (3): 269-74.
40. Cheng EM, Crandall CJ, Bever CT Jr, Giesser B, Hasekorn JK, Hays RD, et al. Quality indicators for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16 (8): 970-80.
41. Wade DT. Cognitive assessment and neurological rehabilitation. *Clin Rehabil*. 2002; 16 (2): 117-8.
42. Guo ZN, He SY, Zhang HL, Wu J, Yang Y. Multiple sclerosis and sexual dysfunction. *Asian J Androl* 2012; 14 (4): 530-5.