

# MEMORIA PROSPECTIVA Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE RECURRENTE REMITENTE

## PROSPECTIVE MEMORY AND QUALITY OF LIFE IN RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

Recibido: 24 de julio de 2019 | Aceptado: 23 de julio de 2020

Evangelina V. Cores<sup>1</sup>, Sandra Vanotti<sup>2</sup>, Mabel Osorio<sup>3</sup>, Berenice Silva<sup>2</sup>,

María Eugenia Tabernero<sup>4</sup>, Orlando Garcea<sup>2</sup>, Daniel G. Politis<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Interzonal General de Agudos (HIGA) Eva Perón - CONICET, Buenos Aires, Argentina;

<sup>2</sup> Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup> HIGA Eva Perón, Buenos Aires, Argentina;

<sup>4</sup> Fleni-CONICET, Buenos Aires, Argentina

### RESUMEN

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un constructo complejo concerniente al bienestar percibido por el paciente sobre los dominios de la salud. La CVRS y la memoria prospectiva se encuentran afectados en pacientes con esclerosis múltiple. El objetivo del presente trabajo es estudiar la relación entre la memoria prospectiva y la CVRS. Se evaluaron 51 pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente. Los instrumentos implementados fueron: una prueba multitarea de memoria prospectiva llamado El Cóndor y una escala de CVRS multidominio llamada *Multiple Sclerosis International Quality of Life* (MusiQoL). Se encontraron correlaciones significativas y positivas aunque de grado débil entre el Cóndor Total de Éxitos y las medidas del MusiQoL, particularmente con las dimensiones Síntomas ( $r: .34, p = .014$ ), Relaciones de Amistad ( $r: .31, p = .024$ ) y Rechazo ( $r: .37, p = .006$ ), así como con el Índice Global ( $r: .37, p = .007$ ). El presente estudio es el primero en establecer una relación entre la CVRS y el rendimiento en memoria prospectiva de pacientes con esclerosis múltiple.

**PALABRAS CLAVE:** Calidad de vida relacionada con la salud, cognición, esclerosis múltiple, memoria prospectiva.

### ABSTRACT

Health related quality of life (HRQL) is a complex construct concerning the patient's perceived well-being on the domains of health. HRQL and prospective memory are affected in multiple sclerosis patients. The aim of this study is to determine the relationship between prospective memory and HRQL. Fifty one patients with relapsing-remitting multiple sclerosis were assessed. Instruments were a multitasking prospective memory test called El Cóndor; and a multidomain HRQL scale called the *Multiple Sclerosis International Quality of Life* (MusiQoL). Significant and positive correlations were found, although weak, between the El Cóndor-Total Hits and the MusiQoL measures, particularly with the dimensions Symptoms ( $r: .34, p = .014$ ), Friendship Relationships ( $r: .31, p = .024$ ) and Rejection ( $r: .37, p = .006$ ), as well as with the Global Index ( $r: .37, p = .007$ ). This study is the first to demonstrate a relationship between HRQL and the performance of multiple sclerosis patients in prospective memory.

**KEYWORDS:** Cognition, health related quality of life, multiple sclerosis, prospective memory.

1. Comunicaciones relacionadas a este trabajo pueden dirigirse a: [evcores@psi.uba.ar](mailto:evcores@psi.uba.ar)

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad del sistema nervioso que afecta el área neurológica y el funcionamiento social cotidiano del paciente impactando sustancialmente su calidad de vida (CV; Thompson et al., 2018). La EM tiene una prevalencia en Buenos Aires, Argentina de 38.2 entre 100000 habitantes (Cristiano et al., 2016) y aumenta año a año al igual que en otros países Latinoamericanos (Chinea et al., 2017).

La CV es un constructo complejo concerniente al bienestar percibido por el paciente sobre distintos aspectos de su vida. En particular, la CV relacionada con la salud (CVRS) se refiere a la percepción individual de cómo vive la vida reducida específicamente a los dominios de la salud y los relacionados con la misma. A pesar de ser un concepto subjetivo, en la actualidad es determinante por la demanda asistencial, la adherencia al tratamiento o la satisfacción con los servicios de salud (Fernández López et al., 2010).

Los pacientes con EM de diversos países muestran una notable reducción de la CV (Amato, et al., 2001; Jones et al., 2008; Spain et al., 2007). El estudio de las variables demográficas y clínicas relacionadas con CVRS en EM ha permitido identificar un perfil vulnerable de pacientes en riesgo de padecer una disminución de CVRS. La presencia de una alta discapacidad física, fatiga y depresión en los pacientes, predice la CVRS en un alto porcentaje (Benedict et al., 2005; Delgado-Mendilívar et al., 2005; Patti et al., 2011). La ansiedad, características de personalidad y el locus de control también mostraron ser predictores de CVRS en pacientes con EM (Strober, 2018), así como tener una red social apropiada (Patti et al., 2007; Goretti et al., 2009), la ausencia de trastornos del sueño (Ghaem & Borhani Haghighi, 2008) y hacer uso de adecuadas estrategias de afrontamiento al estrés (Goretti et al., 2009).

El rendimiento cognitivo ha probado estar asociado con la CV en diversas

investigaciones (Baumstark-Barrau et al., 2011; Chruzander et al., 2014; Ryan et al., 2007; Sandi et al., 2015) aunque algunos estudios fallaron en encontrar una relación significativa entre parámetros cognitivos y CVRS (Fernández-Jiménez & Arnett, 2015; Yalachkov et al., 2019). El deterioro cognitivo asociado a EM ha sido ampliamente documentado en las últimas décadas y continúa siendo objeto de estudio (Custodio et al., 2018; Vanotti & Cáceres, 2017). El mismo tiene una frecuencia de aparición de alrededor del 46% en pacientes con EM de reciente diagnóstico en Argentina (Cáceres et al., 2011).

La memoria prospectiva (MP) es la capacidad de recordar realizar acciones en el futuro o recordar intenciones demoradas (Ellis, 1996). Puede ser evaluada objetivamente a través de tareas donde se requiere que el examinado recuerde una o varias intenciones demoradas mientras realiza una tarea concurrente de complejidad variada (McDaniel & Einstein, 2000). También puede ser evaluada a través de cuestionarios de autoreporte donde el examinado refleja la presencia de dificultades en la MP en la vida diaria y su frecuencia de aparición.

Algunos estudios han puesto en evidencia la existencia de alteraciones en la MP en pacientes con EM (Bravin et al., 2000; Cores et al., 2017; Degenais et al., 2016; Kardiasmenos et al., 2008; Rendell et al., 2012; Rendell et al., 2007) a través de tareas donde el paciente debe recordar intenciones demoradas a medida que realiza una actividad concurrente. En estos estudios se ha encontrado una alteración en la capacidad de iniciar por sí mismos las acciones proyectadas y olvidos de lo que debían hacer.

Rendell et al. (2007) hallaron diferencias significativas en medidas de MP entre pacientes con EM de tipo recaídas y remisiones (EMRR) y controles, pero no así en medidas de memoria de corto y largo plazo. Los autores utilizaron una tarea ecológica llamada Virtual Week (Semana Virtual). La misma intenta reproducir las

demandas en MP de la vida diaria. Kardiasmenos et al. (2008) utilizando la misma prueba, encontraron diferencias significativas entre 18 pacientes con EMRR y 6 con EM de tipo secundaria progresiva (EMSP) en comparación con 24 controles tanto en la capacidad de autoiniciar la acción como de recordar lo que debían realizar. Se destaca en este estudio el análisis sobre el beneficio otorgado por el uso de estrategias mnemónicas. Los resultados mostraron una facilitación en el recuerdo de intenciones por el uso de técnicas de asociación y visualización. Cores et al. (2017) mostraron una diferencia significativa en el test El Cóndor entre 36 pacientes con EMRR y 35 sujetos sanos del grupo control (GC), a favor de estos últimos. Este estudio comprobó que los pacientes tienen dificultades para recordar intenciones relacionadas con tiempo y evento que se presentan de forma superpuesta mientras realizan una tarea de lectura, y que requieren la realización de acciones que involucran movimientos y no sólo respuestas verbales como exige el test Semana Virtual implementado en los estudios anteriores. Finalmente, 39 pacientes con EM fueron comparados con 18 participantes del GC en tareas de MP que involucraban estímulos-clave con diferentes grados de saliencia y los resultados indicaron que los pacientes mostraron diferencias con los controles sin importar la saliencia de las claves de MP (Degenais et al., 2016). Además, pudieron identificar una asociación de la MP con el rendimiento de las funciones ejecutivas.

Las alteraciones de MP en pacientes con EM han sido relacionadas con menor capacidad de adherencia al tratamiento farmacológico (Bruce et al., 2010) y dificultades en el área laboral (Honan et al., 2015) dado que son dos actividades que requieren claramente el recuerdo de intenciones demoradas. La MP también fue relacionada con el dolor utilizando el test Memory for Intentions test (MIST; Miller et al., 2014), indicando que la presencia de dolor en pacientes con EM afecta el recuerdo de intenciones demoradas.

El estudio específico de la relación entre la MP y la CVRS es un asunto que aún no ha sido considerado en pacientes con EM en la literatura. El objetivo general de la presente investigación es estudiar la relación entre la CVRS y el rendimiento objetivo en MP de pacientes con EMRR. Como objetivos específicos se plantea: determinar las diferencias entre un grupo de pacientes con EMRR y un grupo control (GC) en MP; estipular el grado de asociación entre la MP y la CVRS en pacientes con EMRR; y, por último, establecer el grado de predicción de la CVRS por parte del rendimiento en MP de estos pacientes. La hipótesis general es que una menor capacidad de MP se asocia con una peor CVRS. Como hipótesis específicas se cree que el GC mostrará diferencias con el grupo EMRR en MP; existirá una asociación significativa y positiva entre MP y CVRS en el grupo EMRR; y finalmente, la MP predecirá la CVRS de forma significativa.

## MÉTODO

### Diseño

Se utilizó un diseño transversal y correlacional-causal con tipo de muestreo intencional, no probabilístico (Creswell & Creswell, 2018).

### Participantes

Los criterios de inclusión para los pacientes fueron los siguientes: tener entre 18 y 60 años de edad, estar diagnosticado según criterios de McDonald (Polman et al., 2011) con EMRR. Los criterios de exclusión fueron: poseer otras enfermedades sistémicas que puedan provocar deterioro cognitivo; poseer antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas; estar en período de recaída o durante el consumo de corticoides; tener alteraciones visuales y/o motoras graves o enfermedades psiquiátricas tales como euforia, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, y psicosis según criterio clínico del neurólogo. La presencia de síntomas psiquiátricos puede disminuir el bienestar percibido del paciente (Benedict et al., 2005; Kern et al., 2009) por lo que se intentó controlar esta variable.

Los criterios de inclusión para el GC fueron: tener entre 18 y 60 años de edad. Criterios de exclusión: diagnóstico de enfermedades que puedan causar deterioro cognitivo o impedir la administración de los test y cuestionarios, enfermedad psiquiátrica, antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas, obtener menos de 27 puntos en el *Mini-Mental State Examination* (MMSE; Folstein et al., 1975) y más de 15 puntos en el Inventario de Depresión de Beck (IDB-II, Beck et al., 1996, adaptado al castellano por Brenlla & Rodríguez, 2006). Antes de realizar la tarea de MP, se administró una hoja con datos sociodemográficos, el MMSE y el IDB-II para verificar si el sujeto se adecuaba a los criterios de inclusión y exclusión.

Se evaluaron 51 pacientes diagnosticados con EMRR que concurrían al hospital público en atención ambulatoria, a los cuales se los invitaba a participar en el estudio personalmente en el momento que concurrían a la consulta neurológica. Fueron referidos por su doctor a los investigadores. También fueron reclutados, a través del método “bola de nieve” (Creswell & Creswell, 2018) y 46 participantes sanos del GC apareados por edad y escolaridad. Ningún sujeto obtuvo beneficio económico por su participación en la investigación. Una vez que aceptaban participar se los citaba y en un primer momento se controlaba el cumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión. De acuerdo a este resultado, se procedía a la evaluación de la MP.

#### Instrumentos

Para evaluar la MP objetiva se administró el test El Cóndor (Taussik, 2006) en ambos grupos. El Cóndor consiste en la lectura de un texto acerca de un ave, de contenido emocional neutro, a lo largo de la cual se va refiriendo al sujeto a una lista de instrucciones que se refieren a intenciones de evento y de tiempo que debe realizar sin ayudas durante esta tarea de lectura, al finalizar la misma y luego de una demora con tareas distractoras.

Siete intenciones están basadas en eventos (e.g. “Cuando lea las palabras ‘áreas protegidas’ anote su nombre en el encabezado de la hoja”). Dos de ellas son repetitivas (e.g. “Cada vez que aparezca la palabra ‘cóndor’, subráyela”) y proveen 6 y 8 oportunidades de ejecución respectivamente. Dos intenciones están basadas en tiempo (e.g. “En 5 minutos y en cualquier parte de la hoja de la historia, anote la fecha de su cumpleaños”). El examinado tiene a la vista un reloj digital para controlar el paso del tiempo. Se obtiene un puntaje Total con un máximo de 21 puntos otorgando un punto por cada instrucción cumplida adecuadamente en su totalidad, es decir que el examinado recuerda el contenido de la intención en el momento adecuado y completa la acción. Se interpreta que, a mayor cantidad de intenciones realizadas, mayor es la capacidad de MP.

La discapacidad física fue evaluada con la escala EDSS (Kurtzke, 1983). La misma se basa en las mediciones de ocho áreas del sistema nervioso central, denominadas sistemas funcionales. Los pasos iniciales de la escala permiten medir el grado de deficiencia en estos sistemas, como el entumecimiento transitorio de la cara o los dedos o los trastornos visuales. Los pasos posteriores permiten medir la discapacidad en relación con la movilidad mediante la distancia que se puede recorrer a pie. Los sistemas funcionales medidos son: piramidal, tronco cerebral, sensibilidad, visual, cerebral, cerebeloso, sensitivo, intestinal y vesical, y otros (se incluye la fatiga). Estos sistemas se clasifican en diversos niveles según el grado de deficiencia de cada uno. Se asignan puntuaciones de 0 a 10 con incrementos de 0,5 unidades que representan mayores niveles de discapacidad.

La CVRS fue relevada a través del *Multiple Sclerosis International Quality of Life* (MusiQoL; Simeoni et al., 2008, traducida y validada en castellano por Fernández et al., 2011) un cuestionario multidimensional y auto-administrable. El MusiQoL cuenta con 31 ítems que describen 9 dimensiones:

actividades de la vida diaria (AVD, 8 ítems), bienestar psicológico (BP, 4 ítems), síntomas (ST, 3 ítems), relación con amigos (RA, 4 ítems), relación con familia (RF, 3 ítems), relación con el sistema de salud (RSS, 3 ítems), vida sentimental y sexual (SSL, 2 ítems), afrontamiento (AF, 2 ítems) y rechazo (RE, 2 ítems). Cada ítem se contesta con una escala tipo Likert de 6 puntos, donde 1 = 'nunca', 2 = 'raramente/un poco', 3 = 'a veces', 4 = 'mucho', 5 = 'siempre', 6 = 'no aplica'. Los puntajes de los ítems negativos se revierten, de forma que un puntaje más alto en el test indica mayor nivel de CVRS. Para cada paciente se computa cada dimensión usando la media de todos los ítems pertenecientes a esa dimensión. Todos los puntajes de las dimensiones se transforman en una escala de 0 a 100. La media de todas las dimensiones conforma el Índice Global (IG).

#### Procedimientos

La evaluación se realizó en una sesión de aproximadamente una hora. Para los pacientes, previo a esto se realizó una entrevista con el neurólogo para obtener el puntaje en el EDSS actual, cuya administración fue pedida para el presente estudio con el objetivo de describir la muestra. El orden de los test fue para todos igual. Los participantes del GC eran contactados previo a la evaluación por vía telefónica o personalmente, para recabar datos y controlar criterios de inclusión y exclusión, con excepción de aquellos respectivos al MMSE y al IDB-II los cuales se realizaban al comienzo de la sesión de evaluación. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado para participar del estudio, aprobado por el Comité de Bioética Institucional del Hospital Interzonal General de Agudos Eva Perón, San Martín, Argentina. El Comité también aprobó la investigación.

TABLA 1.

Comparación entre pacientes con EMRR y el GC en variables demográficas y MP.

	EMRR	GC	<i>t</i>	<i>gl</i>	<i>p</i>
Edad	38.29 (12.1)	38.04 (11.71)	0.103	95	.918
Escolaridad	13.12 (2.9)	13.3 (2.9)	-0.312	95	.756

Nota. N = 51 para EMRR: esclerosis múltiple recaídas y remisiones, N= 46 para GC: grupo control, DE: desvío estándar.

#### Análisis estadístico

Se realizaron análisis exploratorios para establecer el tipo de distribución de las variables analizadas. A continuación, se estudiaron las diferencias de medias entre grupos (EMRR y GC) a través de la *t* de Student. Se implementó el estadístico rho de Spearman para cuantificar asociaciones entre las variables dentro del grupo EMRR (se utilizó estadístico no paramétrico dado que algunas distribuciones de puntajes en los distintos índices de calidad de vida no probaron ser normales según los resultados de la prueba de los gráficos Q-Q e histogramas, así como el estadístico Kolmogorov-Smirnov). También se realizó una regresión lineal del MusiQoL considerando la MP a través del método Introdurcir. Se utilizó un nivel de significación de .05.

#### RESULTADOS

Los pacientes presentaron una media de edad de 38.29 (*DE* = 12.1), una media de escolaridad de 13.12 (*DE* = 2.9) y una media del *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) de 2.7 (*DE* = 1.57), el 66% eran del género femenino. Los participantes del GC presentaron una media de edad de 38.04 (*DE* = 11.71), una media de escolaridad de 13.3 (*DE* = 2.9), el 71% eran del género femenino.

#### Diferencias de grupos en variables demográficas

Los grupos no mostraron diferencias significativas en edad o escolaridad. La comparación puede verse en la Tabla 1. Tampoco se observó diferencia significativa en distribución de género,  $X^2 = .291$ , *gl* = 1, *p* = .375.

Diferencias de grupos en Memoria Prospectiva

Se hallaron diferencias significativas en El Cóndor Total entre los grupos. Los pacientes con EMRR ( $M = 12.8$ ,  $DE = 4.74$ ) mostraron peor rendimiento en El Cóndor Total en comparación con el GC ( $M = 17.7$ ,  $DE = 2.48$ ),  $t = -6.451$ ,  $gl = 95$ ,  $p < .001$ .

Relación de la Memoria Prospectiva con la CVRS en el grupo EMRR

Según los análisis de asociación rho de Spearman se encontraron correlaciones significativas y positivas, aunque de grado débil entre el Cóndor Total y las medidas del MusiQoL, particularmente con las dimensiones ST ( $p = .014$ ), RA ( $p = .024$ ) y RE ( $p = .006$ ), así como con el IG ( $p = .007$ ). Los resultados se pueden ver en la Tabla 2.

TABLA 2.

Correlaciones de la memoria prospectiva y las dimensiones del cuestionario de calidad de vida en pacientes con EMRR.

Test	MusiQoL										
	AVL	BP	ST	RA	RF	RSS	VSS	AF	RE	IG	
El Cóndor	.14	.18	.34*	.31*	.22	.11	.06	.12	.37**	.37**	

Nota. \*  $p < .05$  \*\*  $p < .01$ . Nota: AVD: actividades de la vida diaria, BP: bienestar psicológico, ST: síntomas, RA: relación con amigos, RF: relación con familiares, RSS: relación con los sistemas de salud, VSS: vida social y sexual, AF: afrontamiento, RE: rechazo, IG: índice global.

El IG del MusiQoL correspondiente a los pacientes con EMRR fue regresado considerando el Cóndor Total, el cual explicó el 7% de la varianza ( $R^2 = 0.07$ ), siendo significativo,  $\beta = 0.903$ ,  $F(1, 50) = 4.097$ ,  $p = .048$ .

DISCUSIÓN

Los resultados confirman la hipótesis general y las específicas. El presente estudio es el primero en demostrar la relación entre la CVRS y el rendimiento de los pacientes con EMRR en MP. La CVRS ha sido estudiada extensamente en esta población clínica, revelando múltiples determinantes del mismo: la discapacidad física, la fatiga, las variables afectivo-emocionales así como la depresión y la ansiedad y variables cognitivas como la memoria y la velocidad de procesamiento de la información (Olascoaga, 2010). Si bien la asociación de la CVRS con la MP probó ser débil, esto se encuentra en concordancia con estudios anteriores (Baumstark-Barrau et al., 2011; Ryan et al., 2007; Sandi et al., 2015) donde se observó que los aspectos cognitivos no son los más importantes predictores de CVRS y la correlación o predicción de CVRS por parte del rendimiento en pruebas neuropsicológicas es débil (Giovannotti et al.,

2016). Debido a esto, al pensar en una planificación de la rehabilitación del paciente con EM con el objetivo de mejorar su CVRS, es necesario considerar los múltiples determinantes del mismo, incluyendo los aspectos cognitivos, ya que si bien contribuyen en menor medida a moldear la CVRS, es un factor significativo que no debe quedar solapado por la atención en variables de mayor peso como los síntomas motrices y afectivos.

La MP es un conjunto de habilidades sumamente importantes en la vida diaria y existen distintas técnicas de rehabilitación de la MP de los cuales los pacientes con EM podrían beneficiarse, como el aprendizaje sin errores, el uso de ayudas electrónicas de memoria y el entrenamiento en manejo de metas que consiste en instar a los pacientes a detenerse a pensar y organizar sus metas durante las tareas concurrentes, mejorando así el automonitoreo y la capacidad de autoiniciación (Fish et al., 2015; Fish et al., 2010). Estudios futuros deberán enfocarse en analizar si estas técnicas pueden aumentar el rendimiento de la MP en esta población clínica y de esta forma mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Las dimensiones de CVRS que correlacionaron significativamente con la MP fueron: Síntomas, Relaciones con Amigos, y Rechazo. Es sencillo entender la relación de la MP con la dimensión Síntomas dado que la misma apunta a pesar el impacto que generan los síntomas sobre la CVRS en el paciente, entre ellos, se pregunta sobre los trastornos cognitivo, donde ubicamos a la MP. Por otra parte, las dificultades para recordar intenciones demoradas, podría afectar la relación del paciente con sus amigos al no recordar acciones importantes como fechas festivas o citas. A su vez, las dificultades cognitivas, entre ellas, los trastornos mnésicos prospectivos, pueden generar un rechazo por otras personas que es percibido por los pacientes, afectando claramente su bienestar. Entre las limitaciones del estudio se encuentra el análisis de regresión lineal, cuando las correlaciones son débiles, por lo que no es aconsejable utilizar la fórmula que arroja el análisis, para predecir con exactitud la CVRS. A pesar de esta limitación, el estudio realiza un aporte importante al conocimiento del efecto del rendimiento en una tarea de MP sobre la CVRS en pacientes con EMRR. Se evidencia que a peor rendimiento en la habilidad para recordar intenciones demoradas los pacientes presentan peor CVRS, por lo que se destaca la necesidad de evaluar la MP y considerarla objetivo de intervención terapéutica.

Cumplimiento con Estándares de la Ética en la Investigación

**Financiamiento:** Esta investigación se realizó con financiamiento parcial de la Universidad de Buenos Aires en el marco del proyecto Nro.: 20020130100323, UBACYT 2014-2017.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

**Aprobación de la Junta Institucional Para la Protección de Seres Humano en la Investigación:** El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética Institucional.

**Consentimiento o Asentimiento Informado:** Los participantes firmaron un consentimiento informado.

## REFERENCIAS

- Amato, M. P., Ponziani, G., Rossi, F., Liedl, C. L., Stefanile, C., & Rossi, L. (2001). Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Multiple Sclerosis*, 7(5), 340-344. doi: 10.1177/135245850100700511
- Amato, M. P., Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology*, 58(10), 1602-1606. doi: 10.1001/archneur.58.10.1602
- Baumstarck-Barrau, K., Simeoni, M.-Claude, Reuter, F., Klemina, I., Aghababian, Auquier, P. (2011). Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. *BMC Neurology*, 11(17). doi: 10.1186/1471-2377-11-17
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An Inventory for measuring depression. *Archives of general Psychiatry*, 4, 561-571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
- Benedict, R. H., Wahlig, E., Bakshi, R., Fishman, I., Munschauer, F., Zivadinov, R., & Weinstock-Guttman, B. (2005). Predicting quality of life in multiple sclerosis: Accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *Journal of the Neurological Sciences*, 231(1-2), 29-34. doi: 10.1016/j.jns.2004.12.009
- Bravin, J.H., Kinsella, G.J., Ong, B., & Vowels, L. (2000). A study of performance of delayed intentions in Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(3), 418-439. doi: 10.1076/1380-3395(200006)22:3;1-V; FT418.
- Brenlla, M. E., & Rodríguez, C. M. (2006). Adaptación argentina del Inventario de Depresión de Beck (BDI-II). En A. T.

- Beck, R. A. Steer & G. K. Brown (Eds.), *BDI-II. Inventario de Depresión de Beck* (pp. 11-37). Buenos Aires: Paidós.
- Bruce, J. M., Hancock, L. M., Arnett, P., & Lynch, S. (2010). Treatment adherence in multiple sclerosis: association with emotional status, personality, and cognition. *Journal of Behavioral Medicine*, 33(3), 219-227. doi: 10.1007/s10865-010-9247-y.
- Cáceres, F., Vanotti, S., Rao, S., & the RECONEM Workgroup. (2011). Epidemiological characteristics of cognitive impairment of multiple sclerosis patients in a Latin American country. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, First*: 1-5. doi: 10.1080/13803395.2011.603690
- Chinea, A., Ríos-Bedoya, C. F., Vicente, I., Rubí, C., García, G., Rivera, A., Díaz, A., Romero, E. E., Hernández Silvestrini, Y., Díaz, Y., & Grupo de Estudios Colaborativos de Puerto Rico en Esclerosis Múltiple (GECPREM). (2017). Increasing Incidence and Prevalence of Multiple Sclerosis in Puerto Rico (2013-2016). *Neuroepidemiology*, 49(3-4), 106-112. doi: 10.1159/000484090
- Chruzander, C., Ytterberg, C., Gottberg, K., Einarsson, U., Widén Holmqvist, L., & Johansson, S. (2014). A 10-year follow-up of a population-based study of people with multiple sclerosis in Stockholm, Sweden: changes in health-related quality of life and the value of different factors in predicting health-related quality of life. *Journal of Neurological Sciences*, 339(1-2), 57-63. doi: 10.1016/j.jns.2014.01.020.
- Cores, E. V., Vanotti, S., Garcea, O., Osorio, M., & Politis, D. G. (2017). Prospective memory in multiple sclerosis. *Interdisciplinaria Revista de Psicología y Ciencias Afines*, 34(2), 295-306.
- Creswell, J. W., & Creswell, J. D. (2018). *Research design: Qualitative, quantitative, and mixed methods approaches* (5th ed.). Sage Publications Inc.
- Cristiano, E., Patrucco, L., Miguez, J., Giunta, D., Correale, J., Fiol, M., Ysraelit, M. C., Cáceres, F., Fernandez Liguori, N., Saladino, M. L., Garcea, O., Silva, B., Alonso, R., Carrá, A., Curbelo, M. C., Martinez, A., Steinberg, J., Giachello, S., Melcom, M. O., & Rojas, J. I. (2016). Increasing prevalence of multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina. *Multiple Sclerosis Related Disorders*, 9, 91-94. doi: 10.1016/j.msard.2016.07.007
- Custodio, N., Montesinos, R. & López-Góngora, M. (2018). Deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple. *Anales de la Facultad de Medicina*, 79(4), 338-45. doi: 10.15381/anales.v79i4.15641
- Dagenais, E., Rouleau, I., Tremblay, A., Demers, M., Roger, É., Jobin, C., & Duquette, P. (2016). Prospective memory in multiple sclerosis: The impact of cue distinctiveness and executive functioning. *Brain & Cognition*, 109, 66-74. doi: 10.1016/j.bandc.2016.07.011.
- Delgado-Mendilívar, J. M., Cadenas-Díaz, J.C., Fernández-Torrico, J.M., Navarro-Mascarell, G., & Izquierdo, G. (2005). Estudio de la calidad de vida en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 41(5), 257-262.
- Ellis, J. A. (1996). "Prospective Memory or the realization of delayed intentions: a conceptual framework for research", en M. A. Brandimonte, G. Einstein & M. A. McDaniel (Eds.). *Prospective Memory and applications*. Mahwah: Lawrence Erlbaum.
- Fernández, O., Fernández, V., Baumstarck-Barrau, K., Muñoz, L., Gonzalez Alvarez, M. M., ...the MusiQoL study group of Spain. (2011). Validation of the spanish version of the multiple sclerosis international quality of life (musiqol) questionnaire. *BMC Neurology*, 11(1), 127. doi: 10.1186/1471-2377-11-127
- Fernández-Jiménez, E., & Arnett, P. A. (2015). Impact of neurological impairment, depression, cognitive function and coping on quality of life of people with multiple sclerosis: A relative



- importance analysis. *Multiple Sclerosis*, 21(11), 1468-1472. doi: 10.1177/1352458514562439
- Fernández-López, J. A., Fernández-Fidalgo, M., & Cieza, A. (2010). Los conceptos de calidad de vida, salud y bienestar analizados desde la perspectiva de la Clasificación Internacional del Funcionamiento (CIF). *Revista española de salud pública*, 84(2), 169-184.
- Fish, J. E., Manly, T., Kopelman, M. D., & Morris, R. G. (2015). Errorless learning of prospective memory tasks: An experimental investigation in people with memory disorders. *Neuropsychological Rehabilitation*, 25(2), 159-188. doi: 10.1080/09602011.2014.921204
- Fish, J. E., Wilson, B., & Manly, T. (2010). The assessment and rehabilitation of prospective memory problems in people with neurological disorders: A review. *Neuropsychological rehabilitation*, 20(2), 161-179. doi: 10.1080/09602010903126029
- Folstein, M., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-Mental State" a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- Ghaem, H., & Borhani Haghighi, A. (2008). The impact of disability, fatigue and sleep quality on the quality of life in multiple sclerosis. *Annals of the Indian academy of neurology*, 11(4), 236-241. doi: 10.4103/0972-2327.44559.
- Giovannetti, A. M., Schiavolin, S., Brenna, G., Brambilla, L., Confalonieri, P., Cortese, F., Covelli, V., Rita Frangiamore, R., Leonardi, M., Mantegazza, R., Moscatelli, M., Ponzio, M., Torri Clerici, V., Zaratini, P., & Raggi, A. (2016). Cognitive function alone is a poor predictor of health-related quality of life in employed patients with MS: results from a cross-sectional study. *The Clinical Neuropsychologist*, 30(2), 201-215. doi:10.1080/13854046.2016.1142614.
- Goretti, B., Portaccio, E., Zipoli, V., Hakiki, B., Siracusa, G., Sorbi, S., & Amato, M. P. (2009). Coping strategies, psychological variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 30(1), 15-20. doi: 10.1007/s10072-008-0009-3.
- Honan, C. A., Brown, R. F., & Batchelor, J. (2015). Perceived cognitive difficulties and cognitive test performance as predictors of employment outcomes in people with multiple sclerosis. *Journal of International Neuropsychological Society*, 21(2), 156-168. doi: 10.1017/S1355617715000053.
- Jones, C. A., Pohar, S. L., Warren, S., Turpin, K. V., & Warren, K. G. (2008). The burden of multiple sclerosis: a community health survey. *Health quality of life outcomes*, 6(1), 1. doi: 10.1186/1477-7525-6-1.
- Kardiasmenos, K. S., Clawson, D. M., Wilken, J. A., & Wallin, M. T. (2008). Prospective memory and the efficacy of a memory strategy in Multiple Sclerosis. *Neuropsychology*, 22(6), 746-754. doi: 10.1037/a0013211
- Kern, S., Schrepf, W., Schneider, H., Schultheiz, T., Reichmann, H., & Ziemssen, T. (2009). Neurological disability, psychological distress, and health-related quality of life in MS patients within the first three years after diagnosis. *Multiple Sclerosis*, 15(6), 752-758. doi: 10.1177/1352458509103300
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1452.
- Leibovich de Figueroa, N. (1991). Ansiedad: Algunas concepciones teóricas y su evaluación. En M. M. Casullo, N. B. Leibovich de Figueroa & M. Aszkenazi. *Teoría y técnicas de evaluación psicológica*. Psicoteca Editorial.
- Miller, A. K., Basso, M. R., Candilis, P. J., Combs, D. R., & Woods, S. P. (2014). Pain is associated with prospective memory dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 36(8),

- 887-896.  
doi: 10.1080/13803395.2014.953040.
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Strategic and Automatic Processes in prospective memory retrieval: A multiprocess framework. *Applied Cognitive Psychology, 14*, S127-S144. doi: 10.1002/acp.775
- Olascoaga, J. (2010). Calidad de vida y esclerosis múltiple. *Revista de neurología, 51*(05), 279-288.
- Patti, F., Amato, M. P., Trojano, M., Bastianello, S., Tola, M. R., Picconi O, Cilia, S., Cottone, S. Centonze, D., Gasperini, C., & the COGIMUS Study Group. (2011). Quality of life, depression and fatigue in mildly disable patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: 3-years results from the COGIMUS (COGNitive Impairment in MULTiple Sclerosis) study. *Multiple Sclerosis, 17*(8), 991-1001. doi: 10.1177/1352458511401943
- Patti, F., Pozzilli, C., Montanari, E., Pappalardo, A., Piazza, L., Levi, A., Onesti, E., Pesci, I., & the Italian Study Group on Quality of Life in MS. (2007). Effects of education level and employment status on HRQoL in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis, 13*(6), 783-791. doi: 10.1177/1352458506073511
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, E., Havrdova, K., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., & Wollinski, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology, 69*(2), 292-302. doi: 10.1002/ana.22366.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology, 41*(5), 685-691. doi: 10.1891/9780826125941.0022.
- Ryan, K. A., Rapport, L. J., Sherman, T. E., Hanks, R. A., Lisak, R., & Khan, O. (2007). Predictors of Subjective Well-being among Individuals with Multiple Sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist, 21*(2), 239-262. doi: 10.1080/13854040600582460.
- Rendell, P. G., Henry, J. D., Phillips, L. H., de la Piedad García, X., Booth, P., Phillips, P., & Kliegel, M. (2012). Prospective memory, emotional valence, and multiple sclerosis. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology, 34*(7), 738-749. doi: 10.1080/13803395.2012.670388.
- Rendell, P. G., Jensen, F., & Henry, J. D. (2007). Prospective memory in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychology Society, 13*(3), 410-416. doi: 10.1017/S1355617707070579
- Sandi, D., Rudisch, T., Füvesi, J., Fricskanagy, Z., Huszka, H., Biernacki, T., Langdon, D. W., Langane, E., Vécsei, L., Bencsik, K. (2015). The Hungarian validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery and the correlation of cognitive impairment with fatigue and quality of life. *Multiple Sclerosis & Related Disorders, 4*(6), 499-504. doi: 10.1016/j.msard.2015.07.006.
- Simeoni, M., Auquier, P., Fernandez, O., Flachenecker, P., Stecchi, S., Constantinescu, C., Idiman, E., Boyko, A., Beiske, Ag., Vollmer, T., Triantafyllou, N., O'Connor, P., Barak, Y., Biermann, L., Cristiano, E., Atweh, S., Patrick, D., Robitail, S., Ammoury, N., Beresniak, A., Pelletier, J., & the MusiQoL study group. (2008). Validation of the Multiple Sclerosis International Quality of Life questionnaire. *Multiple Sclerosis, 14*(2), 219-230. doi: 10.1177/1352458507080733
- Spain, L. A., Tubridy, N., Kilpatrick, T. J., Adams, S. J., & Holmes, A. C. (2007). Illness perception and health-related quality of life in multiple sclerosis. *Acta Neurológica Scandinava, 116*(5), 293-

299. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00895.x
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. C., Lushene, R. E., Vagg, R. C., & Jacobs, G. S. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory* (Form Y). Consulting Psychologists Press.
- Strober, L. B. (2018). Quality of life and psychological well-being in the early stages of multiple sclerosis (MS): Importance of adopting a biopsychosocial model. *Disability and Health Journal*, 11(4), 555-561. doi: 10.1016/j.dhjo.2018.05.003
- Taussik, I. (2006). *Desarrollo de un Instrumento para la evaluación de la Memoria Prospectiva* (Tesis doctoral). Buenos Aires: Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires.
- Thompson, A. J., Baranzini, S. E., Geurts, J., Hemmer, B., & Ciccarelli, O. (2018). Multiple sclerosis. *Lancet*, 391(10130), 1622-1636. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1
- Vanotti S, Caceres FJ. (2017). Cognitive and neuropsychiatric disorders among MS patients from Latin America. *Multiple Sclerosis Journal Experimental, Translational and Clinical*, 3(3), 1-11. doi: 10.1177/2055217317717508
- Yalachkov, Y., Soydaş, D., Bergmann, J., Frisch, S., Behrens, M., Foerch, C., & Gehrig, J. (2019). Determinants of quality of life in relapsing-remitting and progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Related Disorders*, 30, 33-37. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.049.