

COGNICIÓN Y SU RELACIÓN CON LA DISCAPACIDAD EN PERSONAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- DRA. ADRIANA AGUAYO ARELIS
- Departamento Psicología Aplicada. Universidad de Guadalajara.
- Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel I

CUCS
Departamento de Psicología Aplicada
Universidad de Guadalajara

1

Esclerosis múltiple

Enfermedad crónica del sistema nervioso central.

2

¿Causa?

Sistema inmunológico ataca por error la mielina.

Mecanismos de daño

3

Inflamación

- 1 Las células B producen anticuerpos (proteínas) que se unen a los antígenos. La unión hace que se intensifique la respuesta que genera el sistema inmune.
- 2 Las células B y T liberan sustancias que atraen otras células que participan en la inflamación.
- 3 Las células B producen y liberan anticuerpos que con la ayuda de otras células inmunitarias atacan la vaina de mielina de los neurones.
- 4 Las células B y T participan en el proceso de destrucción de la vaina de mielina.

Desmielinización

4

Daño axonal. Neurodegeneración.

5

Desconexión funcional

6

Provoca

Neurona Sana
 Cuerpo de la célula, Mielina, Fibra Nerviosa (Axón).
 Transmisión de mensajes a lo largo del axón.

Neurona Dañada
 Cuerpo de la célula, Mielina dañada (Desmielinización), Mielina, Fibra Nerviosa (Axón).
 Mensaje distorsionado o interrumpido.

Daño en la mielina = daño en la comunicación entre las neuronas.

Comunicación se vuelve más lenta o se interrumpe

International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, EB International Team (2013). Genetic risk and primary pathogenesis in multiple sclerosis. Nature.

7

Síntomas variados

Neurona sana **Neurona dañada** **Áreas afectadas**

señal, señal

Visión, Cerebro, Lengua y habla, Sistema digestivo, Sistema excretor, Sentidos, Médula espinal, Músculos.

PROBLEMAS MOTORES, ALTERACIONES SENSORIALES, FATIGA, DIFICULTADES COGNITIVAS, CAMBIOS EN EL EQUILIBRIO O LA VISIÓN.

Source: © 2014 Pearson Education, Inc. All rights reserved. Reproduction of this page is prohibited without written permission from Pearson Education, Inc.

8

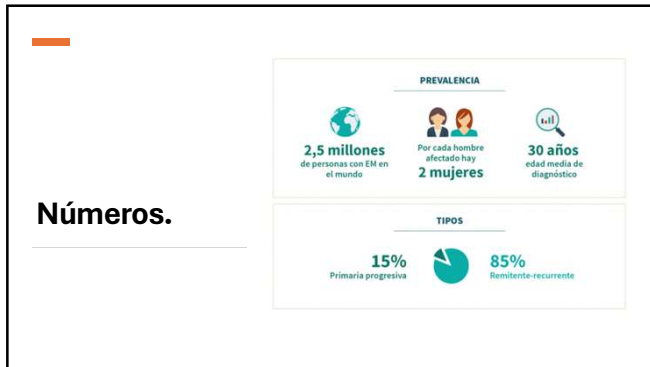
• Se llama "múltiple" porque las lesiones aparecen en diferentes partes del sistema nervioso y en distintos momentos de la vida de la persona.

Debilidad de miembros inferiores
 Problemas de movilidad
 Fatiga
 Alteraciones de los sentidos

¿Puede desencadenar un brote?
 No seguir el tratamiento farmacológico prescrito

enero 2025, febrero 2025, marzo 2025, abril 2025, mayo 2025, junio 2025, julio 2025, agosto 2025, septiembre 2025, octubre 2025, noviembre 2025, diciembre 2025

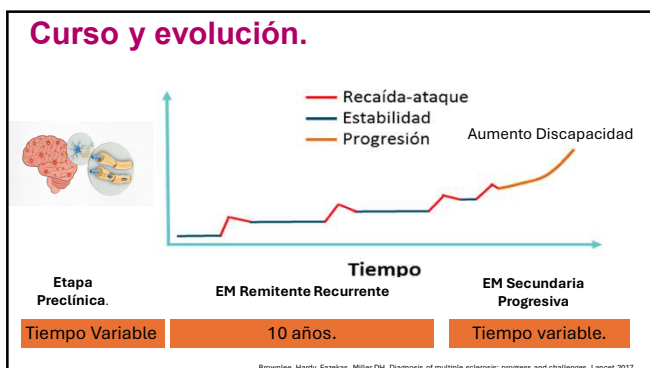
9



10



11



12

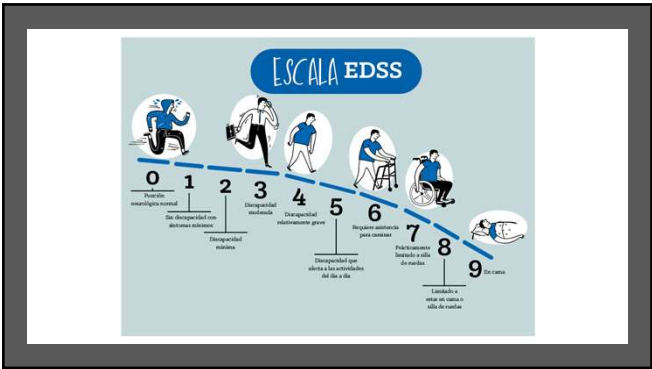
Discapacidad

"La persona no tiene discapacidad"
"La persona se enfrenta a situaciones discapacitantes"

Convención de la ONU sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad (2006):

- Deficiencias físicas
- Mentales
- Intelectuales
- Sensoriales
- Al interactuar con diversas barreras, puedan impedir su participación plena y efectiva en la sociedad, en igualdad de condiciones con las demás."

13



14

Función motora	Función sensorial
1. Presencia únicamente de alguna alteración funcional. 2. Presencia de alguna alteración funcional moderada. 3. Presencia de alguna alteración funcional moderada a grave. 4. Presencia de alguna alteración funcional grave. 5. Presencia de alguna alteración funcional grave a muy grave. 6. Presencia de alguna alteración funcional muy grave.	1. Presencia únicamente de alguna alteración funcional. 2. Presencia de alguna alteración funcional moderada. 3. Presencia de alguna alteración funcional moderada a grave. 4. Presencia de alguna alteración funcional grave. 5. Presencia de alguna alteración funcional grave a muy grave. 6. Presencia de alguna alteración funcional muy grave.
Función de la vida diaria	Función de la vida diaria
1. Presencia únicamente de alguna alteración funcional. 2. Presencia de alguna alteración funcional moderada. 3. Presencia de alguna alteración funcional moderada a grave. 4. Presencia de alguna alteración funcional grave. 5. Presencia de alguna alteración funcional grave a muy grave. 6. Presencia de alguna alteración funcional muy grave.	1. Presencia únicamente de alguna alteración funcional. 2. Presencia de alguna alteración funcional moderada. 3. Presencia de alguna alteración funcional moderada a grave. 4. Presencia de alguna alteración funcional grave. 5. Presencia de alguna alteración funcional grave a muy grave. 6. Presencia de alguna alteración funcional muy grave.
Función de la vida diaria	Función de la vida diaria
1. Presencia únicamente de alguna alteración funcional. 2. Presencia de alguna alteración funcional moderada. 3. Presencia de alguna alteración funcional moderada a grave. 4. Presencia de alguna alteración funcional grave. 5. Presencia de alguna alteración funcional grave a muy grave. 6. Presencia de alguna alteración funcional muy grave.	1. Presencia únicamente de alguna alteración funcional. 2. Presencia de alguna alteración funcional moderada. 3. Presencia de alguna alteración funcional moderada a grave. 4. Presencia de alguna alteración funcional grave. 5. Presencia de alguna alteración funcional grave a muy grave. 6. Presencia de alguna alteración funcional muy grave.

15

Fortalezas

Comparar resultados de investigación, a nivel mundial por más de 40 años.

Reconocida por la **FDA y EMA** como medida válida en ensayos clínicos.

16

Limitaciones

Sesgo hacia la movilidad: gran peso en la capacidad de caminar, dejando en segundo plano síntomas cognitivos y fatiga.

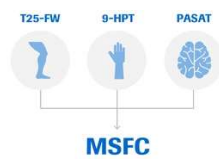
Escasa sensibilidad en etapas iniciales: puede pasar mucho tiempo antes de que un cambio clínico se refleje en la escala.

Efecto "techo y piso": poca precisión en pacientes con discapacidad muy baja o muy alta.

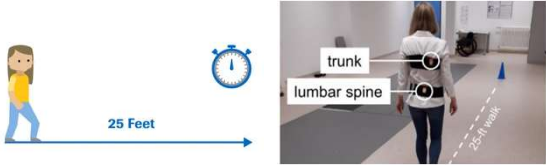
17

MSFC. Multiple Sclerosis Functional Composite

- 1999
- 3 pruebas.
- Velocidad de procesamiento
- Función manual
- Caminata cronometrada.



18



25 Feet

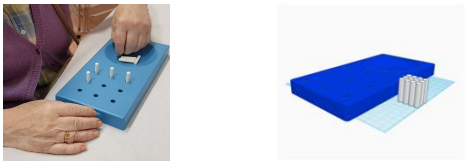
trunk

lumbar spine

25-ft walk

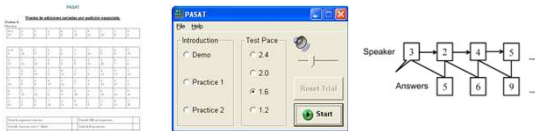
Marcha

19



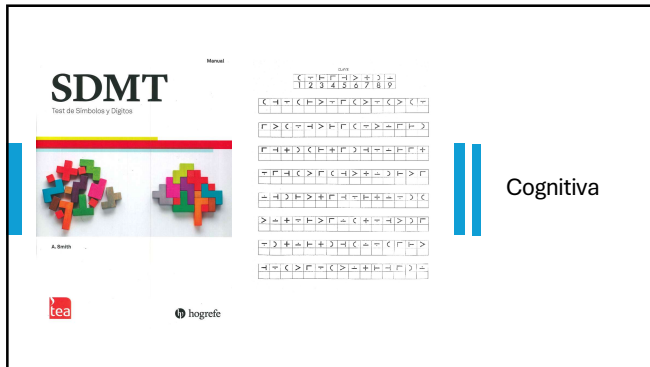
9 HPT

20

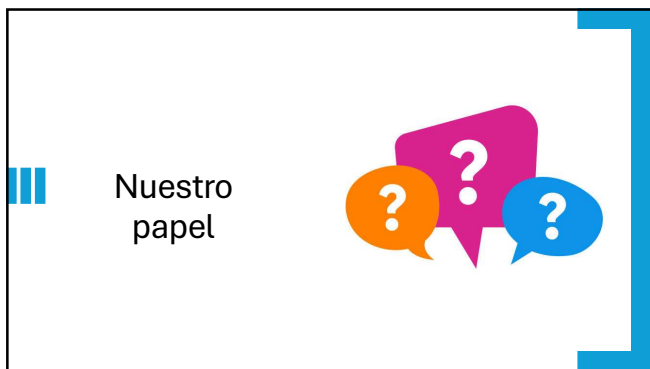


Cognitiva

21



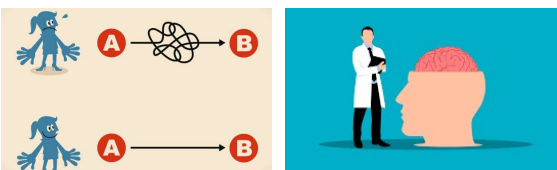
22



23



24



Reto de la evaluación

25



Proceso del Diagnóstico

26

EM? Cognición



todas aquellas operaciones de la mente que nos permiten



conocer, comprender, aprender y adaptarnos al entorno,



base de la conducta inteligente



y de la interacción con el mundo.

27

Procesos Cognitivos Dañados en EM

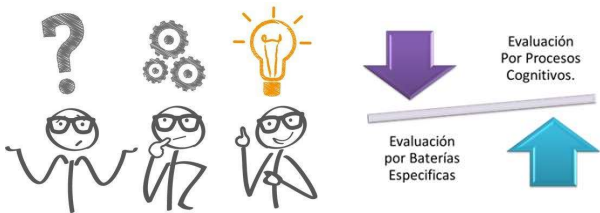
Frecuencia estimada de los déficits cognitivos en EM	
Proceso	Frecuencia aproximada (%)
Memoria y aprendizaje	30 – 60 %
Procesamiento de la información	40 – 50 %
Atención	25 – 35 %
Funcionamiento Ejecutivo	20 – 30 %
Percepción Visual y Fluidez Verbal	10 – 20 %
Deterioro Cognitivo generalizado	10 %

Hämäläinen, P. & Rosti-Otajarvi, E. (2016). Cognitive impairment in MS: rehabilitation approaches. Acta Neurologica Scandinavica, 134(S200)

50 al 60% de
pacientes con
EM tiene DC

28

Evaluar en EM



29

Batería neuropsicológica de screening en esclerosis múltiple. (BNS-EM).	Minimal Assessment of Cognitive Functions in Multiple Esclerosis (MACHIMS).	The Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)	Domínios Cognitivos
Rao SM, 1991 Cinco Pruebas. Administración 30 minutos aprox.	Benedict RH, Fisher JS, Archival CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, et al. (2002) Siete Pruebas. Administración 90 minutos aprox.	The Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) 2012;12(1):55. Administración 15 a 30 minutos.	California Verbal Learning Test II (CVLT- II) Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMRT-R) Delis Kaplan Executive Function System Sorting Test (D-KEFS) Judgement of line Orientation Test (JLOT) Controlled Oral Word Association Test (COWA) Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) Symbol Digit Modalities Test. (SDMT)

30

> [Mult Scler Relat Disord](#). 2022 Mar;59:103685. doi: 10.1016/j.msard.2022.103685. Epub 2022 Feb 12.

Validation of the Norma Latina neuropsychological assessment battery in individuals with multiple sclerosis in Mexico

Diego Rivera ¹, Daniela Ramos Usuga ², Eliana María Fuentes Mendoza ³, Adriana Aguayo Arellis ⁴, Brenda Viridiana Rabago Barajas ⁴, Miguel Ángel Macías Islas ⁴, Denise Krch ⁵, Anthony H Lequerica ⁶, Juan Carlos Arango-Lasprilla ⁷

31

DC en EM ----- Si vs No

Resultados Variables pero en general

No se relaciona con

Fase Clínica de la Enfermedad.

Años de Evolución.

Discapacidad.

Número de Recaídas

Imagen de Resonancia Magnética

Benedict, DeLuca, Enzinger, Geurts, Krupp, Rao. Neuropsychology of Multiple Sclerosis: Looking Back and Moving Forward. J Int Neuropsychol Soc. 2017

32

Diagnósticos Diferenciales.

Alteraciones	Publicaciones.
Psiquiátricas	Grech, L. B., Kiriopoulou, L. A., Kirby, K. M., Butler, E., Paine, M., & Hester, R. (2015). The effect of executive function on stress, depression, anxiety, and quality of life in multiple sclerosis. <i>Journal of clinical and experimental neuropsychology</i> , 37(5), 549-562. Benedict, R. H., Carone, D. A., & Bakshi, R. (2004). Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. <i>Journal of Neuroimaging</i> , 14(s3), 365-455.
Dolor	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. <i>Journal of clinical and experimental neuropsychology</i> , 36(8), 887-896.
Fatiga	DeLuca, J., Johnson, S. K., Beldowicz, D., & Natelson, B. H. (1995). Neuropsychological impairments in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry</i> , 58(1), 38-43. Diamond, B. J., Johnson, S. K., Kaufman, M., & Graves, L. (2008). Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. <i>Archives of clinical neuropsychology</i> , 23(2), 189-199.
Problemas visuales y motores.	

33

Fatiga

Sensación subjetiva de cansancio

Físico
Mental
Emocional

No se alivia completamente con el descanso

Interfiere con las actividades cotidianas.



No es simplemente "sentirse cansado", sino una disminución sostenida en la capacidad para mantener el rendimiento habitual.

34

Fatiga en EM

Síntoma multifactorial

Sensación subjetiva de falta de energía o agotamiento desproporcionado

No guarda relación directa con el nivel de discapacidad física

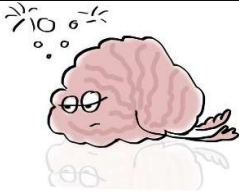
Aparece incluso en reposo.

Afecta rendimiento físico y cognitivo



Síntomas más incapacitantes

35

Fatiga cognitiva

- Disminución notable y sostenida de la capacidad mental para
 - mantener la atención
 - procesar información
 - y realizar tareas que antes resultaban sencillas.
- Síntoma Fantasma

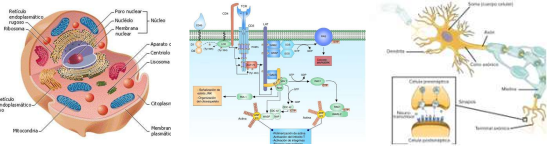


36

• Importancia de estudiar la **cognición** y su relación con la **discapacidad funcional en EM**.



37



Comenzar a entender

38

Hipótesis:

- Pacientes $\uparrow$ gasto energético cerebral.
- Cerebro necesita más recursos metabólicos para realizar las mismas funciones.

Se podría explicar:

Fatiga

Deficiencia cognitiva

Progresión hacia la discapacidad.

Europe PMC Funders Group
Author Manuscript
Neurospatial Appl Neurobiol. Author manuscript; available in PMC 2010 November 15.
Published in final edited form as:
Neurospatial Appl Neurobiol. 2008 December ; 3(40): 577-589. doi:10.1111/j.1365-2008.2008.00967.x.

Mitochondria and disease progression in multiple sclerosis
D. Mahad¹, H. Lassmann², and B. Turnbull¹
¹The Mitochondrial Research Group, University of Newcastle upon Tyne, Newcastle, UK
²Center for Brain Research, Medical University of Vienna, Vienna, Austria



39

Mecanismos biológicos propuestos

- Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo
- Anomalías estructurales y funcionales en las mitocondrias de neuronas y axones, incluso en zonas de sustancia blanca con apariencia "normal"

Estas alteraciones incluyen:

- Menor producción de ATP
- Mayor generación de especies reactivas de oxígeno (ROS)
- Daño oxidativo a lípidos, proteínas y ADN mitocondrial
- Alteraciones en el manejo de calcio intracelular
- Permeabilidad de membrana mitocondrial = desencadenar disfunción mitocondrial irreversible o muerte celular

Estas disfunciones reducen la eficiencia con que las neuronas generan energía frente a demandas incrementadas.

Arch. Phys. Sci. (2018) 43: 357-368
<https://doi.org/10.1016/j.aips.2017.09.012>
 ISSN 0304-477X
 PII: S0304-477X(18)30000-0

Brain energy metabolism and multiple sclerosis: progress and prospects
 Song Juan Park^{a,*}, Ji-Woong Choi^a

40

Mitochondrial Dysfunction and Multiple Sclerosis

Isabella Peluso de Ravell^{1,2}, Regina M. Tinnell and Jennifer S. Green^{1*}
¹Department of Neurosciences, University of California San Diego, San Diego, CA 92093-0405, USA;
²Department of Neurology, University of California San Diego, San Diego, CA 92093-0405, USA
 *Correspondence: jgreen@ucsd.edu; Tel.: +1 619 594-2384

Received: 7 February 2019; Accepted: 30 April 2019; Published: 11 May 2019

Figure 1. Mitochondrial dysfunction described in the literature associated with Multiple Sclerosis. Chronic neuroinflammation leading to mitochondrial dysfunction.

41

Mecanismo de p66ShcA en Esclerosis Múltiple

- Estrés celular en EM → activa la proteína p66ShcA.
- p66ShcA viaja a la mitocondria.
- Produce radicales libres (ROS).
- ROS dañan la mitocondria: + energía (ATP), hinchazón y ruptura.
- Se libera citocromo c → muerte neuronal.
- Ciclo vicioso: más ROS → más activación de p66ShcA.

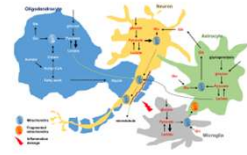
Sensor de estrés oxidativo y regulador de especies reactivas de oxígeno

Figure 1

42

Colaboración energética en el cerebro

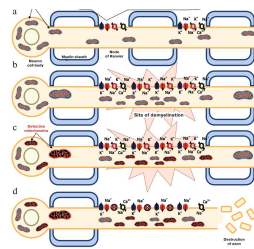
- Neurona: necesita ATP para transmitir señales.
- Oligodendrocito: aporta lactato y piruvato, además de mielina.
- Astrocito: transforma glucosa en lactato y lo entrega a la neurona.
- Microglía: en inflamación cambia metabolismo y aporta metabolitos.
- Todos colaboran para sostener la función neuronal.
- En EM, al dañarse esta red de apoyo → déficit energético y discapacidad



43

Redistribución de canales iónicos

- Desmielinización = los axones aumentan la densidad de canales de sodio y potasio.
- Esto incrementa la demanda de ATP para mantener el equilibrio iónico.
- Conduce a mayor vulnerabilidad axonal.

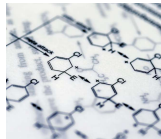


Mitochondrial Dysfunction and Multiple Sclerosis
 Ho, S. S. et al. *Neuron* 95, 100–115 (2017).
 Department of Neurobiology, University of California San Diego, San Diego, CA 92093-0505, USA.
 * Author to whom correspondence should be addressed.
 Biology 2016, 8(2), 17. <https://doi.org/10.3390/biology802017>
 Submission received: 1 February 2016 / Revised: 8 April 2016 / Accepted: 30 April 2016 /
 Published: 11 May 2016

44

Alteración del metabolismo de la glucosa

- Cambios en metabolitos como lactato y piruvato.
- Uso incrementado de glicólisis anaeróbica como vía compensatoria.
- Reprogramación metabólica a través de vías como PPARγ y WNT/β-catenina.



Front. Neurosci. 2014 Dec 12; 20: 1202. doi: 10.3389/fnbs.2014.00202

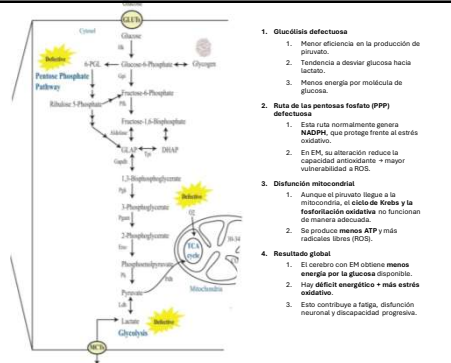
Perturbed Glucose Metabolism: Insights into Multiple Sclerosis Pathogenesis

David, D. et al. *Journal of Neurology* 2014, 261, 100–110

* Author information * Article metrics * Copyright and License information
 PUBLISHED: 11 May 2014

45

Metabolismo de la glucosa en cerebro con EM



- Glucólisis defectuosa**
 - Menor eficiencia en la producción de piruvato.
 - Tendencia a desviar glucosa hacia lactato.
 - Pérdida de energía por molécula de glucosa.
- Ruta de las pentosas fosfato (PPP) defectuosa**
 - Esta ruta normalmente genera NADPH, que protege frente al estrés oxidativo.
 - En EM, su alteración reduce la capacidad antioxidante → mayor vulnerabilidad a ROS.
- Disfunción mitocondrial**
 - Aunque el piruvato llega a la mitocondria, el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa no funcionan de manera adecuada.
 - Se produce menos ATP y más radicales libres (ROS).
- Resultado global**
 - El cerebro con EM obtiene menos energía por la glucosa disponible.
 - Hay déficit energético → más estrés oxidativo.
 - Esto contribuye a fatiga, disfunción neuronal y discapacidad progresiva.

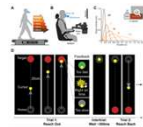
46

Mayor costo en actividades diarias:

Mayor gasto energético (por consumo de oxígeno) durante actividades cotidianas.

Mayor consumo de oxígeno y gasto energético caminar, subir escaleras o moverse, comparado con controles.

Esto sugiere que, para realizar la misma tarea, el sistema neuromuscular y nervioso en EM demanda más energía total.



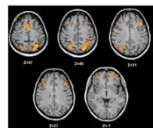
Metabolic costs of walking and arm reaching in persons with mild multiple sclerosis

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved. [doi:10.1016/j.neuroimage.2015.05.034](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.034)

47

Neuroimagen funcional

- fMRI, PET y espectroscopia
- Pacientes requieren la activación de más áreas cerebrales para realizar tareas cognitivas
- Sobre esfuerzo compensatorio.
- Alteraciones en metabolitos relacionados con la producción de energía
- Disfunción mitocondrial.

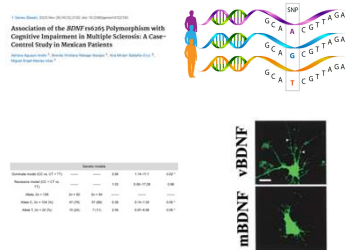


Compensatory Activations in Patients With Multiple Sclerosis During Preserved Performance on the Auditory N-Back Task

Cristina Fenn,¹ Alfonso Barro-Lucena,¹ Joaquín Escudé,² Yvonne Beilich,³ Salvador Campos,⁴ María Antonia Parres,⁵ and César Arba,⁶

48

BDNF y Cognición. Biomarcadores



49

Cognición y Discapacidad.



50

Conclusiones.

«La discapacidad en la EM no es solo consecuencia del daño estructural en la mielina o de la pérdida motora, sino del **desequilibrio energético cerebral crónico** que limita la eficiencia neuronal y contribuye a la fatiga y al deterioro cognitivo.

•El cerebro con EM requiere un mayor gasto energético para mantener funciones básicas, lo que genera un "sobreesfuerzo metabólico" que acelera la neurodegeneración y la progresión de la discapacidad.

•La disfunción mitocondrial, la alteración del metabolismo de la glucosa y la redistribución de canales iónicos conforman un círculo vicioso de estrés oxidativo, pérdida de ATP y daño axonal progresivo.

• **Estudios de neuroimagen funcional** confirman el intento del cerebro por adaptarse al daño.

51



Conclusiones.

•La cognición en EM debe considerarse un componente central de la discapacidad, no un síntoma secundario. Su evaluación temprana permite identificar deterioros sutiles que afectan la autonomía y la calidad de vida.

•La intervención neuropsicológica y rehabilitadora debe orientarse a optimizar la eficiencia energética cerebral mediante estrategias que reduzcan la carga cognitiva, mejoren la reserva funcional y promuevan el bienestar neurofisiológico.

52



Conclusiones.

Comprender la relación entre energía cerebral y cognición abre la puerta a terapias dirigidas a

1. Función mitocondrial
2. Metabolismo neuronal
3. Recuperación de la conectividad funcional.

Integrar un enfoque biológico y neuropsicológico en el tratamiento de la EM.

53



Muchas Gracias.....

• Doctora. Adriana Aguayo Arelis
• aaguayo25@gmail.com

54
