

Invest. Medicoquir 2021;13 (2)

ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162

ARTÍCULO ORIGINAL

Perfil neuropsicológico y grado de discapacidad en pacientes con Esclerosis Múltiple. Recaída-Remisión

Profile the neuropsychological and the disability degree in patients diagnosed as multiple sclerosis. Relapse-remission

Ivette Cabrera Abreu,¹ Amado Díaz de la Fe,¹ María de los Ángeles Robinson Agramonte,¹ Yaquelyn García Lujardo,¹ Margarita Báez Martin,¹ Daymet Grass Fernández.¹

¹ Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción. La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria desmielinizante crónica del sistema nervioso central. Existe un consenso relativo en cuanto a la presencia de afectaciones cognitivas en estos pacientes. Muchos estudios se caracterizan por un alto nivel de heterogeneidad en cuanto a las variables clínicas. De igual modo, se observa variabilidad en la metodología empleada. **Métodos.** Se estudiaron 26 pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple recaída-remisión. Se evaluaron los dominios de atención, memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales y funciones ejecutivas frontales, así como su posible relación con el grado de discapacidad. **Resultados.** El estudio mostró que el 88,46% de los pacientes presentó alteraciones cognitivas. Las funciones más afectadas fueron la memoria auditiva verbal, las funciones ejecutivas frontales y en menor medida, la atención. El grado de

discapacidad osciló entre leve y moderado y no se encontró relación entre las alteraciones cognitivas y el grado de discapacidad. **Conclusiones.** Las funciones psíquicas superiores están afectadas de forma diferenciada en los pacientes con esclerosis múltiple evaluados, y no muestran relación con el grado de discapacidad.

Palabras clave: esclerosis múltiple recaída remisión, alteraciones cognitivas

ABSTRACT

Introduction. Multiple sclerosis is a demyelinating, inflammatory and chronic disease of the central nervous system. There is a relative consent respect the presence of affectations cognitivas in these patients. Several studies have been characterized by a high level of heterogeneity from the clinical view point, while a high variability is also observed in the used methodology. To determine the neuropsychological profile and the dissability degree in patients diagnosed as multiple sclerosis relapse remission. **Methods.** 26 patients were studied with diagnosis of sclerosis multiple relapse-remission, to evaluate attention functions evaluated, by the memory, language, abilities visoespaciales and front executive domains and their relationship with the dissability degree. **Results.** The 88, 46 % of patients showed cognitive dysfunction. The domains more affected were the verbal auditory memory, the front executive functions and in less measure the attention function. The dissability degree was in tha range of light and moderate and was not in relationship to the cognitive impairment and the dissability degree. **Conclusions.** The highest psychic functions showed a differential affectation to the different cognitive domains in relapsing remitting multiple sclerosis patients and did not show relationship with the dissability.

Keywords: multiple sclerosis relapse remission, affectations cognitivas

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neuroinflamatoria y neurodegenerativa, caracterizada por la formación de placas desmielinizantes en la sustancia blanca del sistema nervioso central. Las manifestaciones clínicas de la EM van desde debilidad muscular, parestesias, o pérdida sensorial focal, hasta neuritis óptica, diplopía, ataxia y vértigo. Anormalidades

motoras autonómicas de vejiga, intestino y función sexual son comunes. Otras manifestaciones pueden incluir espasmos musculares dolorosos, neuralgia trigeminal, fatiga y depresión, convulsiones, disturbios psiquiátricos, y deterioro cognitivo.¹

Las alteraciones cognitivas ocurren entre el 40% y 70% de pacientes con una forma establecida de EM y puede interferir con las interacciones sociales, las relaciones familiares y la capacidad para realizar tareas domésticas.^{2,3} No obstante, son pocos los pacientes que desarrollan demencia y los pacientes con algún grado de deterioro cognitivo tienen gran dificultad para conseguir y mantener un empleo.

Hasta hace pocos años, las alteraciones cognitivas de los pacientes con EM habían pasado inadvertidas para la mayor parte de los clínicos, al estar enmascaradas generalmente por las limitaciones derivadas de la incapacidad física y los trastornos psiquiátricos de los pacientes.^{4, 5} Además, las pruebas de rastreo cognitivo clásicamente utilizadas en la práctica clínica habitual, como el mini mental status examination (MMSE),⁶ han demostrado poseer una escasa sensibilidad para detectar déficits sutiles en la función cognitiva de los enfermos con EM.

En los últimos años se ha despertado un interés creciente por la evaluación de las alteraciones neuropsicológicas que se presentan en la EM, puesto que numerosos estudios publicados presentan resultados contradictorios y, en consecuencia, su importancia clínica fue minimizada. De ahí la necesidad de realizar una completa y exhaustiva evaluación neuropsicológica del paciente con EM, incluso en los momentos iniciales de la enfermedad, con una doble finalidad: en primer lugar, intentar establecer un patrón de deterioro cognitivo (cortical/subcortical), si lo hubiere, y, en segundo lugar, tener la posibilidad de instaurar un programa específico de rehabilitación cognitiva en cada paciente.^{3,7}

El deterioro cognitivo en la EM está influido por diferentes variables clínicas: curso, número de brotes, años de evolución, tratamiento, grado de incapacidad, fatiga, etc.), además de otras variables de tipo psicológico y psiquiátrico, como la ansiedad, depresión, euforia, etc.⁸⁻¹¹ Por este motivo, consideramos que la

evaluación neuropsicológica de la EM, para ser precisa y clínicamente útil, debe tener en cuenta todas estas variables.

Intentar establecer un perfil neuropsicológico del deterioro cognitivo en la EM es una tarea complicada, ya que existen numerosos estudios, a veces contradictorios, sobre el resultado que estos pacientes obtienen en las distintas pruebas de evaluación de la función cognitiva. Además, la dificultad no solamente se plantea al tratar de establecer si una determinada función cognitiva está o no afectada, sino también al intentar fijar la relación existente entre la alteración de la función cognitiva y las variables clínicas propias de la enfermedad.⁶ De hecho, la disfunción cognitiva no se correlaciona con el compromiso físico y puede ocurrir en estadios tempranos de la enfermedad.⁷

La EM afecta varios aspectos del funcionamiento cognitivo incluyendo atención, eficiencia del procesamiento de la información, función ejecutiva, velocidad del procesamiento y memoria a largo plazo.^{6,12,13} La velocidad del procesamiento y el aprendizaje visual (memoria visual retrasada) son además las habilidades cognitivas más comúnmente afectadas en la EM (51,9 % y 54,3 %, respectivamente).¹⁴

La memoria a largo plazo está referida a la capacidad para aprender nueva información y recordarla en un punto determinado más adelante en el tiempo y es una de las funciones cognitivas más comprometida en EM ^{6,7} y se observa en 40% a 65% de pacientes.⁶ Los pacientes con EM requieren más repeticiones de la información para alcanzar un criterio de aprendizaje predeterminado, pero una vez que la información ha sido adquirida, el recuerdo y el reconocimiento son del mismo nivel, comparada con la alcanzada por los controles saludables.¹⁵⁻¹⁷ Esta deficiencia en aprender nueva información resulta en habilidades disminuidas para la toma de decisiones en los pacientes con respecto a la vida diaria.

La eficiencia del procesamiento de la información está referida a la capacidad para mantener y manipular la información en el cerebro por un periodo corto de tiempo (memoria de trabajo) y la velocidad con la cual uno puede procesar la información (velocidad del procesamiento). Una reducción en la velocidad del procesamiento es el déficit cognitivo más común en EM.¹⁸ Las pruebas que

evalúan velocidad del procesamiento pueden ser usadas para predecir declinación cognitiva a largo plazo, mientras el desempeño en las tareas de atención están asociados con la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo.¹⁹ Sin embargo, las tareas de atención básica como repetición de dígitos no está afectada en pacientes con EM, mientras que el compromiso de la atención sostenida es muy común, sobre todo en las tareas de atención dividida, como tareas en la cual los pacientes son evaluados para atender varias tareas en simultáneo.¹⁵

Las funciones ejecutivas están referidas a las habilidades cognitivas necesarias para conductas dirigidas a un objetivo y su adaptación a cambios ambientales o demanda.^{12,13}

Esto incluye la capacidad de planificar y anticipar resultados. Las deficiencias en funciones ejecutivas (como razonamiento abstracto y conceptual, fluencia, planificación y organización) ocurren en pacientes con EM, pero son menos frecuentes que los trastornos de memoria y la eficiencia en el procesamiento de la información.¹⁶

Si bien es cierto que el deterioro cognitivo puede ser independiente de la duración de la enfermedad, y está sólo levemente asociada a la discapacidad física, el curso de la enfermedad sí juega un papel importante en el patrón de deterioro cognitivo en la EM. Así, la forma progresiva generalmente resulta en compromiso cognitivo más severo que en EM remitente-recaída (EM-RR).^{20,21} En este punto, además es importante diferenciar curso de la enfermedad con tiempo de la enfermedad; pues si tenemos en cuenta que el 50% de individuos con EM-RR va a desarrollar EM secundariamente progresiva dentro de 10 a 15 años del inicio de la enfermedad, por definición, la duración de la enfermedad y la extensión de la discapacidad neurológica va a ser mayor en pacientes con un curso secundariamente progresivo comparado con EM-RR. En estudios que han distinguido entre pacientes con EM primariamente progresivo y pacientes con EM secundariamente progresivo, el mayor compromiso cognitivo fue observado en este último grupo.^{22,23} Según Brex et al, la discapacidad en EM, no se correlaciona con el grado de afectación cognitiva.²⁴

MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental, de corte transversal, en el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), de La Habana, Cuba.

Universo y muestra El universo estuvo constituido por todos los pacientes atendidos en la consulta de esclerosis múltiple del CIREN, centro de nivel terciario de salud donde se reciben pacientes remitidos de todas las consultas del país. Se realizó un muestreo intencional que incluyó a los pacientes atendidos en el CIREN con diagnóstico de EM subtipo recaída remisión, diagnosticados según los criterios de Mc Donald de 2010, evaluados en el departamento de Neuropsicología del CIREN y que llevaran tratamiento con Rebif en el período de septiembre 2017 a mayo 2018. Fueron excluidos los pacientes con otras enfermedades y/o alteraciones psiquiátricas que dificultaran la comprensión y aplicación de los instrumentos y los que recibieran otros tratamientos inmunomoduladores.

La muestra estuvo compuesta por 26 sujetos. La edad promedio fue 40,26 años, con un rango entre 20 y 55 años; 20 del sexo femenino y 6 del sexo.

VARIABLES DEL ESTUDIO. Las variables neuropsicológicas evaluadas fueron: atención, memoria, velocidad de procesamiento de la información, funciones ejecutivas, lenguaje y habilidades visoespaciales.

La variable clínica evaluada fue el grado de discapacidad.

Instrumentos para evaluar el perfil neuropsicológico

El perfil neuropsicológico fue evaluado utilizando la Batería Neuropsicológica Breve en Español NEUROPSI, que explora nueve áreas: orientación, atención/concentración, lenguaje, memoria, funciones ejecutivas, procesamiento visoespacial, lectura, escritura y cálculo. Cada una de estas áreas incluye diferentes aspectos de ese dominio cognoscitivo. El Neuropsi proporciona datos cuantitativos y cualitativos. La calificación es sencilla y puede realizarse en 10 o 15 minutos. El perfil permite obtener calificaciones individuales para cada área. Se obtiene un gradiente de severidad del daño cognoscitivo, con un rango de funcionamiento que incluye normal y leve, trastornos moderados y severos. Se basa en sólidos datos

normativos que permiten la comparación y corrección de acuerdo a la edad y el nivel de escolaridad.

Escala de Kurtzke

A cada paciente se le aplicó la escala de Kurtzke (EDSS) para evaluar el grado de discapacidad, que mide 7 aspectos del estado funcional del paciente, con criterios de puntuación que va desde 0 como examen neurológico normal hasta 10 que es muerte por esclerosis múltiple.

Para esta investigación el instrumento neuropsicológico Neuropsi fue sometido previamente a validación por criterios de expertos²⁵ con el objetivo de conocer las posibles insuficiencias metodológicas. Se seleccionaron siete expertos, que cumplieran el criterio de cinco años o más de experiencia en la especialidad de Psicología. Cada experto validó el cumplimiento de los cinco principios básicos para el instrumento (razonable y comprensible, sensible de variaciones en el fenómeno que se mide, con suposiciones básicas justificables e intuitivamente razonables, con componentes claramente definidos, derivable de datos factibles de obtener), y no se sugirieron modificaciones, por lo que quedó validada la pertinencia del instrumento.

Aspectos éticos

Esta investigación forma parte del proyecto de actuación en pacientes con esclerosis múltiple del CIREN y fue aprobada por el Comité de Ética de esa institución. Además, se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes en el estudio, cuyas informaciones se mantuvieron en el anonimato y confidencialidad al procesar los datos.

Obtención, procesamiento y análisis de datos

Para la recogida de la información se utilizó la batería neuropsicológica Neuropsi y la EDSS. Para el análisis e interpretación de los datos se emplearon métodos de la estadística descriptiva, medidas para resumir variables cuantitativas y cualitativas (media aritmética, desviación típica, frecuencias y porcentajes), mostrándose los resultados en tablas de distribución de frecuencias. Para evaluar la posible relación entre las alteraciones cognitivas

globales y el grado de discapacidad se utilizó el test de correlación de Spearman, al nivel de significación de 0,05

RESULTADOS

Según la tabla 1, se encontró un predominio del sexo femenino en los pacientes con esclerosis múltiple, con 20 casos, (76,9%); La mayoría de los pacientes tenían un nivel de escolaridad alto. (Tabla1).

Tabla 1: Distribución de sujetos según variables sociodemográficas

Pacientes con diagnóstico de EM recaída remisión						
Total (n = 26)						
Sexo (%)		Nivel escolar				
F	M	P	S	PU	TM	U
20 (76.9)	6 (23.07)	0	0	2 (7.69)	5 (19.2)	19 (73.07)

F: Femenino M: Masculino P: primario S: secundario PU: pre universitario TM: técnico medio U: universitario

Perfil neuropsicológico de los pacientes con EM recaída remisión.

De los 26 pacientes evaluados, solo 2 no mostraron alteraciones cognitivas. En todos los casos evaluados la cognición global se encontraba conservada.

Atención y velocidad de procesamiento. Solo cuatro pacientes mostraron alteraciones en el proceso de atención, lo que representa un 15,38%. En relación a la velocidad de procesamiento de la información se constató que de los 24 pacientes que presentaron alteraciones cognitivas, el 100 % manifestaba enlentecimiento en el procesamiento de la información.

Memoria Visual: solo 2 pacientes mostraron alteraciones para un 8%.

Memoria auditiva verbal: 11 pacientes mostraron alteraciones de esta función, lo que representa un 42,30%. Las afectaciones de este dominio se encontraron en la recuperación de la información (memoria a largo plazo).

Funciones ejecutivas: 14 pacientes presentaron alteraciones de este dominio para un 56%. El componente más afectado fue la evocación categorial, tanto a nivel semántico como fonético. Esta afectación puede estar relacionada con las dificultades en las estrategias para la recuperación de la información que poseen estos pacientes.

Lenguaje: 1 solo caso presentó alteraciones, lo que representa un 3,84%.

Habilidades visoespaciales: Solo un paciente mostró alteraciones de este dominio, lo que representa un 3,84%.

El análisis de la batería neuropsicológica Neuropsi evidenció que los dominios más afectados fueron la memoria auditiva verbal y las funciones ejecutivas frontales (Tabla 2).

Tabla 2: Perfil neuropsicológico de los pacientes con EM recaída remisión

	No de pacientes con afectación	Porcentaje
Atención	4	15,38
Memoria Visual	2	8
Memoria Auditiva verbal	11	42,30
Funciones Ejecutivas	14	56
Lenguaje	1	3,84
Habilidades Visoespaciales	1	3,84

Grado de discapacidad

Para evaluar el grado de discapacidad se aplicó la escala de Kurtzke en la que el resultado osciló entre 1 y 3. La evaluación evidenció que, de los 26 pacientes evaluados, 11 mostraron una discapacidad leve y 6 moderada.

Al evaluar la posible relación entre las alteraciones cognitivas globales y el grado de discapacidad se encontró que no existía correlación entre estas dos variables.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos muestran las alteraciones cognitivas en pacientes con diagnóstico de EMRR, con un grado de discapacidad leve y moderada, sin que se evidencie relación entre las afectaciones cognitivas y el grado de discapacidad. Estos resultados coinciden con estudios anteriores reportados por Ruggieri y col.²⁶

Los resultados coinciden además con otros autores en que la presencia de alteraciones cognitivas en la mayoría de los pacientes con diagnóstico de EM, aparecen en las etapas más tempranas de la enfermedad, al igual que la afectación en los dominios de funciones ejecutivas y memoria auditiva verbal. No obstante, consideramos que no existe homogeneidad en los resultados neuropsicológicos entre pacientes.^{6,18,27} En próximos trabajos sería importante ampliar el tamaño muestral y realizar un estudio longitudinal de la misma para observar la evolución del perfil neuropsicológico de estos pacientes, así como, evaluar si existe correlación entre cada función cognitiva y el grado de discapacidad.

Además, sería muy útil evaluar las bases neurobiológicas de los hallazgos neuropsicológicos observados en estos pacientes.

CONCLUSIONES

Existe un compromiso de las funciones psíquicas superiores en los pacientes con esclerosis múltiple forma remitente-recaída.

Las funciones más afectadas fueron las funciones ejecutivas y la memoria a largo plazo.

No se encontró relación entre el grado de discapacidad y las alteraciones cognitivas en la muestra de pacientes estudiados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MB AA-A, J O. Multiple sclerosis for the practicing neurologist New York: Demos Medical Publishing. 2006;5.
2. Villa A CJ, Garcea O. Esclerosis Múltiple. Conceptos básicos y clínicos. Editorial Dunken. 2008.
3. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2018;24(13):1665-80.
4. Silveira C, Guedes R, Maia D, Curral R, Coelho R. Neuropsychiatric Symptoms of Multiple Sclerosis: State of the Art. Psychiatry Investigation. 2019;16(12):877-88.
5. Solaro C, Trabucco E, Signori A, Martinelli V, Radaelli M, Centonze D, et al. Depressive Symptoms Correlate with Disability and Disease Course in Multiple Sclerosis Patients: An Italian Multi-Center Study Using the Beck Depression Inventory. PLoS ONE. 2016;11(9).
6. Macías Islas M, Ciampi E. Assessment and Impact of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: An Overview. Biomedicines. 2019;7(1).
7. Feinstein A, Amato MP, Brichetto G, Chataway J, Chiaravalloti N, Dalgas U, et al. Study protocol: improving cognition in people with progressive multiple sclerosis: a multi-arm, randomized, blinded, sham-controlled trial of cognitive rehabilitation and aerobic exercise (COGEx). BMC Neurology. 2020;20.
8. Pust GEA, Dettmers C, Randerath J, Rahn AC, Heesen C, Schmidt R, et al. Fatigue in Multiple Sclerosis Is Associated With Childhood Adversities. Frontiers in Psychiatry. 2020;11.
9. Bruno A, Dolcetti E, Rizzo FR, Freseigna D, Musella A, Gentile A, et al. Inflammation-Associated Synaptic Alterations as Shared Threads in Depression and Multiple Sclerosis. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2020;14.

10. Fischer A, Fischer M, Nicholls RA, Lau S, Poettgen J, Patas K, et al. Diagnostic accuracy for major depression in multiple sclerosis using self-report questionnaires. *Brain and Behavior*. 2015;5(9).
11. Gold SM, Irwin MR. Depression and immunity: Inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2009;29(2):309-20.
12. Dobryakova E, Rocca MA, Valsasina P, Ghezzi A, Colombo B, Martinelli V, et al. Abnormalities of the executive control network in multiple sclerosis phenotypes: An fMRI effective connectivity study. *Human Brain Mapping*. 2016;37(6):2293-304.
13. Genova HM, DeLuca J, Chiaravalloti N, Wylie G. The Relationship between Executive Functioning, Processing Speed and White Matter Integrity in Multiple Sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2013;35(6):631-41.
14. Balcer LJ, Raynowska J, Nolan R, Galetta SL, Kapoor R, Benedict R, et al. Validity of low-contrast letter acuity as a visual performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2017;23(5):734-47.
15. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2017;23(5):721-33.
16. Langdon D, Amato M, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012;18(6):891-8.
17. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, Filippi M, Geurts JJ, Hamalainen P, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*. 2018;90(6):278-88.
18. Grafman J RS, Bernardin L, Leo GJ. Automatic memory processes in patients with multiple sclerosis *Arch Neurol*. 1991;48:1072-5.
19. Wojcik CM, Beier M, Costello K, DeLuca J, Feinstein A, Goverover Y, et al. Computerized neuropsychological assessment devices in multiple sclerosis:

A systematic review. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2019;25(14):1848-69.

20. Bakirtzis C, Ioannidis P, Messinis L, Nasios G, Konstantinopoulou E, Papathanasopoulos P, et al. The Rationale for Monitoring Cognitive Function in Multiple Sclerosis: Practical Issues for Clinicians. *The Open Neurology Journal*. 2018;12:31-40.

21. Macaron G, Ontaneda D. Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines*. 2019;7(3).

22. Migliore S, Ghazaryan A, Simonelli I, Pasqualetti P, Squitieri F, Curcio G, et al. Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients with Very Mild Clinical Disability. *Behavioural Neurology*. 2017;2017.

23. Papathanasiou A, Messinis L, Georgiou VL, Papathanasopoulos P. Cognitive Impairment in Relapsing Remitting and Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patients: Efficacy of a Computerized Cognitive Screening Battery. *ISRN Neurology*. 2014;2014.

24. Musella A, Gentile A, Rizzo FR, De Vito F, Fresegna D, Bullitta S, et al. Interplay Between Age and Neuroinflammation in Multiple Sclerosis: Effects on Motor and Cognitive Functions. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018;10.

25. IM. M. Editorial Sheldon and Moo. 1968.

26. Ruggieri RM, Palermo, R., Vitello, G., Gennuso, M., Settapani, N. y Piccoli. Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS≤3.5. , , . *Acta Neurologica Scandinavica*. 2003;108:323-6.

27. Beatty WW GD, et al. Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. 1989;46:1113-9.

Recibido: 1 de diciembre de 2020

Aceptado: 13 de febrero de 2021

Ivette Cabrera Abreu. Ave. 25, No. 15805, e/ 158 y 160. Cubanacán, Playa, La Habana, Cuba.

Correo electrónico. ivettec@neuro.ciren.cu