











Artículo original

Evaluación neuropsicológica en pacientes con esclerosis múltiple recaída remisión en tratamiento con Rebif

Neuropsychological evaluation in patients with multiple sclerosis relapse remission in treatment with Rebif

Ivette Cabrera Abreu¹  
Amado Díaz de la Fe¹ 
Margarita Baez Martin¹ 
Francisca Zamora Pérez¹ 
María Isabel Martínez Martín¹ 
María de los Ángeles Robinson Agramonte¹ 
Belsis Díaz Rondón¹ 

¹Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). La Habana, Cuba.

Recibido: 10/10/2022
Aceptado: 12/11/2022

RESUMEN

Introducción. La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante inflamatoria crónica del sistema nervioso central, considerada una de las de mayor prevalencia en las enfermedades no-traumáticas que afectan la población adulta joven. Se conoce, de la presencia de afecciones cognitivas en estos pacientes.

Objetivos. Se describen las evaluaciones de las funciones psíquicas superiores en pacientes con esclerosis múltiple con y sin tratamiento de interferón B1a (REBIF44mcg), en interés de identificar las funciones cognitivas más afectadas.

Métodos. Se estudiaron 26 pacientes atendidos en consulta de esclerosis múltiple en el Centro Internacional de Restauración Neurológica: 13 pacientes reciben el medicamento y 13 pacientes no tratados. Las variables clínicas, subtipo de EM, duración de enfermedad, se analizaron la medicación y perfil neuropsicológico, que incluye esfera cognitiva y emocional.

Resultados. El estudio demostró la presencia de trastornos cognitivos en todos los pacientes. Las funciones más afectadas fueron la atención, la función ejecutiva y la memoria a largo plazo. Los pacientes tratados con Rebif mostraron los signos más bajos de depresión comparado con los no tratados. Tampoco se observó relación entre las variables clínicas y el deterioro cognitivo.



Conclusiones. Las funciones psíquicas superiores están afectadas en los pacientes con esclerosis múltiple y la depresión mostró ser un síntoma más bajo en los que recibieron tratamiento.

Palabras clave: esclerosis múltiple; alteraciones cognitivas; evaluación neuropsicológica.

ABSTRACT

Introduction. Multiple sclerosis is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. It is considered as the most prevalent and disabling non-traumatic disease affecting the population of young and middle-aged adults. The presence of cognitive affections in these patients is known.

Objectives. To describe the superior psychic functions in patients with Multiple Sclerosis treated and not treated with Rebif and to identify the most affected functions.

Methods. We studied 26 patients treated at the International Center for Neurological Restoration, divided into two groups: 13 patients with Multiple Sclerosis (treated with Rebif) and 13 untreated patients. The clinical variables, such as subtype of MS, duration of disease, medication and neuropsychological profile were analyzed

Results. the study showed that most of the patients treated and not treated with Rebif presented cognitive alterations. The most affected functions were attention, long-term memory and executive functions. Patients treated with Rebif reported fewer symptoms of depression than those not treated. No relationship was found between clinical variables and cognitive impairment.

Conclusions. The Superior Psychic Functions are affected in patients with Multiple Sclerosis treated and not treated with Rebif. Depression was lower in patients treated with Rebif.

Keywords: multiple sclerosis; cognitive impairment; neuropsychological assessment.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neuroinflamatoria y neurodegenerativa, caracterizado por la formación de placas desmielinizantes en la sustancia blanca del sistema nervioso central.^{1,2} Las manifestaciones clínicas de 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, trastornos psiquiátricos, y deterioro cognitivo. Las lesiones son usualmente evidenciadas en las imágenes por resonancia magnética (IRM) y las bandas oligoclonales de inmunoglobulinas en la electroforesis del líquido cefalorraquídeo (LCR).^{2,3}



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



Los efectos del deterioro cognitivo sobre los aspectos sociales y ocupacionales son severamente subestimados, dado que la comunidad médica tiene la visión panorámica acerca de EM, como una enfermedad que causa deficiencias neurológicas motoras y sensoriales.¹

Se define el brote o exacerbación como la aparición o empeoramiento de los síntomas atribuibles a la enfermedad, con cambios en el examen neurológico que duren más de 24 h, con estabilidad previa de 30 días, en ausencia de fiebre, y que no regresan de forma espontánea. La frecuencia promedio de estos brotes es de 0,1 a 1 por año; la remisión puede ser completa.² Las formas clínicas son: EM Remisión y exacerbación, EM Crónica progresiva, la forma Benigna y la EM aguda tipo Marburg, esta última con muy (pocos casos reportados).^{2,4}

En los últimos años se ha despertado un interés creciente por la evaluación de las alteraciones neuropsicológicas que se presentan en la EM.⁵⁻⁷ Numerosos estudios publicados han demostrado que, hasta en un 40-60% de los pacientes, existe un deterioro cognitivo y que, en contra de lo que inicialmente se pensaba, este puede aparecer desde estadios iniciales de la enfermedad^{5, 6, 8-10}, aunque no exista incapacidad física o ésta sea muy leve.^{11, 12} 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 discapacidad física y los trastornos psiquiátricos de los pacientes.¹³⁻¹⁵ Además, las pruebas de rastreo cognitivo clásicamente utilizadas en la práctica clínica habitual, como el *Mini Mental Status Examination* (MMSE), han demostrado poseer una escasa sensibilidad para detectar déficits sutiles en la función cognitiva de los enfermos con EM.^{9, 12, 16} Así, el deterioro cognitivo de los pacientes no siempre era detectado por las exploraciones rutinarias efectuadas^{9, 17} y, en consecuencia, su importancia clínica fue minimizada. De ahí la importancia 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 fuera detectable y en segundo lugar, la posibilidad de instaurar un programa específico de rehabilitación cognitiva en cada paciente.^{1, 7, 10, 18, 19}

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, ente otros aspectos básicos.⁴ De ahí, que se considere la evaluación neuropsicológica de la EM, de utilidad clínica en la precisión del diagnóstico temprano en EM.²⁰⁻²³

Intentar establecer un perfil neuropsicológico del deterioro cognitivo en la EM es una tarea complicada, por los numerosos estudios que reportan resultados contradictorios, en las pruebas de evaluación cognitiva funcional²⁴

Además, la dificultad no solamente está en establecer la existencia de afectación de una determinada función cognitiva, sino también en poder fijar la relación existente entre la alteración del trastorno cognitivo con las variables clínicas propias de la enfermedad.^{6, 9, 11, 18}



No son muchos los trabajos, que reportan la influencia de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos sobre la disfunción cognitiva en pacientes con EM.^{23, 25, 26} y dentro de los primeros las drogas modificadoras de la enfermedad (DME) cobran interés para su estudio como herramienta para el manejo del deterioro cognitivo asociado a la enfermedad, en el contexto de la rehabilitación psicológica y física.⁷ Algunos de los ensayos realizados han mostrado una asociación positiva entre la actividad física y la función cognoscitiva, de la misma manera que el uso de DMD, como con el Interferon β -1a se han observado resultados significativos en la mejoría de los síntomas cognitivos, luego de 2 años de tratamiento.^{7, 27} Adicionalmente, las nuevas estrategias de intervención cognoscitiva en EM, también presentan herramientas para abordar el deterioro como los cryostimulation y otros métodos complementarios a los distintos fármacos empleados en el tratamiento en la evolución cognitiva de los estos pacientes.²⁷

Métodos

Tipo de estudio. Se trata de un estudio descriptivo, de corte transversal, realizado en el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), de La Habana, Cuba.

Universo y muestra. El universo incluyó 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 de neurología del país. Se realizó un muestreo intencional que incluyó a los pacientes atendidos en el CIREN con diagnóstico de EM brote remisión, en el período de enero 2016 a enero 2019. Fueron excluidos los pacientes con trastornos cognitivos y/o alteraciones psiquiátricas que dificultaran la comprensión y aplicación de los instrumentos y los pacientes que recibían otros tratamientos inmunomoduladores que no fuera el Rebif.

La muestra estuvo compuesta por 26 sujetos divididos en dos grupos: el primero estuvo constituido por 13 pacientes con diagnóstico de EM (tratados con Rebif) y el segundo por 13 no tratados. En el caso de los pacientes con tratamiento, el promedio de edad fue de 39.8 ± 12.4 años y de 48.5 ± 13.21 para los no tratados. Las características de los grupos según sexo y forma clínica se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución de pacientes según sexo y forma clínica

		Tratamiento	Sin tratamiento
Sexo	F	10	7
	M	3	6
Forma Clínica	RR	13	13



Instrumentos aplicados

Se utilizaron la batería Neuropsicológica Neuropsi y las escalas de Hamilton para evaluar la ansiedad y depresión.

Para esta investigación los instrumentos fueron sometidos previamente a validación por criterios de expertos a partir de los criterios de Moriyama ²⁸ 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 cada uno de los instrumentos a saber (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 se sugirieron algunas modificaciones menores con relación al lenguaje utilizado, por lo que quedaron validada la pertinencia de los instrumentos.

Esta investigación forma parte del proyecto de esclerosis múltiple del CIREN aprobado por el Comité de Ética de la institución. Fue necesario el consentimiento informado escrito de todos los participantes, cuyas informaciones se mantuvieron en el anonimato al procesar los datos.

Resultados

De los 26 pacientes estudiados, solo 2 no presentaron ninguna afectación de la FPS, estos pertenecían al grupo de pacientes sin tratamiento.



Fig.1. Pacientes con afectaciones de las funciones psíquicas superiores

A partir de estos resultándose, el análisis de cada una de las funciones mostro las mayores afectaciones en las funciones de memoria auditiva verbal y funciones ejecutivas frontales, en los pacientes con tratamiento y en menor medida en los pacientes sin tratamiento médico, con más de 5 años en tratamiento. En este último grupo, el mayor porcentaje de afectación se encontró en los dominios de atención y funciones ejecutivas frontales Tabla 2.

Tabla 2. Perfil neuropsicológico de los pacientes evaluados



	En Tratamiento		Sin Tratamiento	
	No de pacientes con afectación	Porcentaje	No de pacientes con afectación	Porcentaje
Atención	4	15,38	7	26,92
Memoria visual	2	8	0	0
Memoria auditiva verbal	11	42,30	5	19,23
Funciones ejecutivas	14	56	9	36
Lenguaje	1	3,84	1	3,84
Habilidades Visoespaciales	1	7,69	2	15,38

En relación a las variables emocionales depresión se evidenció que el grupo que se encontraba en tratamiento presentó menores síntomas de depresión. Fig. 2

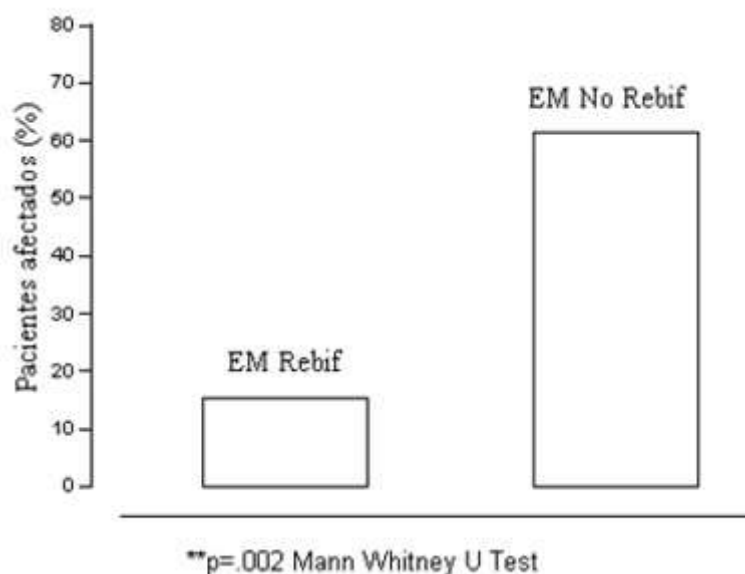


Fig. 2. Comportamiento de la depresión en los pacientes EM estudiados.



Discusión

Los resultados que se muestran concuerdan con otros publicados en los que se evidencia el compromiso de las Funciones Psíquicas Superiores en los pacientes con EM, y donde la atención, la memoria a largo plazo y las funciones ejecutivas, son las más afectadas. Nosotros no observamos evidencia de la influencia del TME en los resultados neuropsicológicos obtenidos en nuestros pacientes. No obstante, si se demuestra un efecto del tratamiento con Rebif sobre la depresión,^{12,29} probablemente asociado al impacto de esta intervención en el estado de ánimo de los pacientes por la mejoría clínica y el mayor seguimiento que estos reciben por el equipo multidisciplinario a tono con el tratamiento inmunomodulador, este resultado coincide con publicaciones reportada por otros autores.^{27,30}

Sobre la influencia de tratamientos farmacológicos en la disfunción cognitiva en pacientes con EM, son dos, los tratamientos principales: farmacológicos y non-farmacológicos.^{22,26,31} Los primeros (las drogas modificadoras de la enfermedad, (DME) y los tratamientos sintomáticos) y las intervenciones non-farmacológicas enfocadas en la rehabilitación psicológica y física.³⁰ Algunos de los ensayos realizados han mostrado una asociación positiva entre la actividad física y la función cognoscitiva, de la misma manera que el uso de DMD, como con el Interferon β -1a se han observado resultados significativos en la mejoría de los síntomas cognitivos, luego de 2 años de tratamiento.^{20,30,32}

Referencias bibliográficas

1. Mahajan KR, Ontaneda D. The Role of Advanced Magnetic Resonance Imaging Techniques in Multiple Sclerosis Clinical Trials. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):905-23.
2. Schwenkenbecher P, Wurster U, Konen FF, Gingele S, Sühs KW, Wattjes MP, et al. Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*. 2019;10.
3. Makhani N, Lebrun C, Siva A, Narula S, Wassmer E, Brassat D, et al. Oligoclonal bands increase the specificity of MRI criteria to predict multiple sclerosis in children with radiologically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*. 2019;5(1).
4. Villa A CJ, Garcea O. Esclerosis Múltiple. Conceptos básicos y clínicos. Editorial Dunken. 2008.



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



5. Oreja-Guevara C, Ayuso Blanco T, Brieva Ruiz L, Hernández Pérez M, Meca-Lallana V, Ramió-Torrentà L. Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*. 2019;10.
6. 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.
7. Ruggieri RM, Palermo, R., Vitello, G., Gennuso, M., Settiani, N. y Piccoli. Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS \leq 3.5. . . . *Acta Neurologica Scandinavica*. 2003;108:323-6.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Macías Islas M, Ciampi E. Assessment and Impact of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: An Overview. *Biomedicines*. 2019;7(1).
13. Silveira C, Guedes R, Maia D, Currel R, Coelho R. Neuropsychiatric Symptoms of Multiple Sclerosis: State of the Art. *Psychiatry Investigation*. 2019;16(12):877-88.
14. 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).
15. 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).
16. 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.



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



17. Klonoff H, Clark C, Oger J, Paty D, D L. Neuropsychological performance in patients with mild multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis.* 1999;179(3):127-31.
18. 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.
19. 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.
20. MB AA-A, J O. Multiple sclerosis for the practicing neurologist New York: Demos Medical Publishing. 2006;5.
21. Beatty WW GD, et al. Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. 1989;46:1113-9.
22. Jancic J, Nikolic B, Ivancevic N, Djuric V, Zaletel I, Stevanovic D, et al. Multiple Sclerosis in Pediatrics: Current Concepts and Treatment Options. *Neurology and Therapy.* 2016;5(2):131-43.
23. McGinley M, Rossman IT. Bringing the HEET: The Argument for High-Efficacy Early Treatment for Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):985-98.
24. Bobholz J, SM R. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Neurology.* 2003;16:183-88.
25. Feinstein A, Amato MP, Bricchetto 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.
26. Lemos L, Guerra Júnior AA, Santos M, Magliano C, Diniz I, Souza K, et al. The Assessment for Disinvestment of Intramuscular Interferon Beta for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Brazil. *Pharmacoeconomics.* 2018;36(2):161-73.
27. Arroyo E, Grau C, Ramo C, Parra J, O S-S. Estudio Global de adherencia a los tratamientos inmunomoduladores en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante: resultado a 2 años. *Neurología.* 2010;25(7):435-42.
28. IM. M. Editorial Sheldon and Moo. 1968.
29. Bruno A, Dolcetti E, Rizzo FR, Fresegna 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.



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/img>
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



30. Carpenter JK, Andrews LA, Witcraft SM, Powers MB, Smits JAJ, SG H. Cognitive behavioral therapy for anxiety and randomized placebo-controlled trials. *Depress Anxiety*. 2018;35(6):502-14.
31. Costa DT, Sundberg M, Passos L, Muniz AL, Santos S. Interferon Beta-1a Improves Urinary Symptoms, Reduces Proviral Load, and Modifies the Immune Response in a Patient with HAM/TSP. *Case Reports in Neurological Medicine*. 2012;2012.
32. Miller E, Morel A, Redlicka J, Miller I, J S. Pharmacological and Non-pharmacological Therapies of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(4):475-83.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.