

## Neuropsicología de los pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con discapacidad leve

Olga Santiago Rolanía, \* Joan Guàrdia Olmos y Txomin Arbizu Urdiain  
Unidad de Esclerosis Múltiple (L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona) y \* Universidad de Barcelona

Estudios previos han demostrado ampliamente la presencia de trastornos cognitivos en los pacientes con esclerosis múltiple (EM), sin embargo, se han asociado a estadios avanzados de la enfermedad. El objetivo de nuestro estudio es explorar con una batería neuropsicológica amplia una muestra de 216 pacientes diagnosticados de EM recurrente remitente (R-R) con un nivel de discapacidad física leve (EDSS 3.5), y comparar su rendimiento con el de un grupo control de 35 sujetos sanos. Los resultados obtenidos muestran diferencias significativas en los tests de memoria: tasa de aprendizaje de listas de palabras; memoria visual de reproducción y memoria verbal de textos diferida; y en el de velocidad de procesamiento de la información. También observamos una mayor incidencia de síntomas depresivos en los pacientes, así como la escasa relación de los déficits cognitivos con las variables clínicas en esta fase de la enfermedad.

*Neuropsychology performance in patients with mild multiple sclerosis.* Previous papers have mainly demonstrated the presence of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis (MS), these changes have been traditionally associated with the later stages of the disease. In the current study, a comprehensive neuropsychological battery was administered to 216 relapsing-remitting MS patients with mild clinical disability (EDSS 3.5) and to 35 healthy controls. The results show the presence of significant memory impairment: learning rate of list of words; reproduction visual memory; and long term verbal memory of texts, and information processing speed. We also observed greater incidence of depressive symptoms in patients. And a little relation of the cognitive deficits with the clinical variables in these phase of the disease.

Los déficits cognitivos tienen una prevalencia de aproximadamente un 40% en la población general de afectados de esclerosis múltiple (EM) (Rao, Leo, Bernardin y Unverzagt, 1991) y de entre el 54-65% en muestras hospitalarias (Peysner, Rao, La Rocca y Kaplan, 1990).

Los déficits más comunes en la EM afectan a la evocación de la información de la memoria secundaria, la memoria de trabajo, el razonamiento abstracto y conceptual, la velocidad de procesamiento de la información, la atención sostenida y las habilidades visoespaciales (Peysner et al, 1990). El rendimiento es normal en los tests de inteligencia general, memoria primaria e implícita.

Litvan, Grafman, Vendrell y Martínez (1988) describieron un patrón de alteración de la memoria a largo plazo con preservación de la memoria a corto plazo. El reconocimiento acostumbra a estar preservado, a pesar de una alteración de la evocación (Rao, Leo y Aubin-Faubert, 1989).

La alteración cognitiva puede aparecer en las fases iniciales de la EM (Amato et al, 1995; Haase, Tinnefeld, Lienemann, Ganz y Faustmann, 2003; Klonoff, Clark, Oger, Paty y Lid, 1991; Landro, Sletvold y Celius, 2000; Lyon-Caen et al, 1996; Pelosi, Geesken,

Holly, Hayward y Blumhardt, 1997; Ruggieri et al, 2003; y Zivadinov et al, 2001). Sin embargo, no se ha determinado todavía el perfil de afectación cognitiva en una muestra amplia de pacientes con EM R-R (remitente-recurrente). Ésta es la forma más frecuente de la enfermedad, afecta al 90% de los pacientes, suele presentarse entre los 25 y 30 años de edad y cursa en brotes de disfunción neurológica más o menos reversibles, que se repiten con el tiempo y van dejando secuelas funcionales. Tras 10 años, un 50% de los pacientes pasan a un curso progresivo (secundaria progresiva). Un 10% muestra un curso progresivo desde el inicio.

La mayoría de autores informan de diferentes tipos de alteración de la memoria. Lyon-Caen et al (1986) de la memoria verbal y visual en el 60% de los pacientes de una muestra de menos de dos años de evolución. Klonoff et al (1991) del aprendizaje y la memoria, Pelosi et al (1997) de la memoria de trabajo, y Landro et al (2000) del reconocimiento visual a largo plazo. Amato et al (1995) y Ruggieri et al (2003) añaden la alteración del razonamiento abstracto.

Existen estudios que observan asociación entre rendimiento cognitivo y disfunción neurológica (Rao et al, 1991), sin embargo, en otros no se ha hallado dicha asociación (Litvan et al, 1988; Klonoff et al, 1991). Según Amato et al (1995) en la fase inicial de la enfermedad los déficits neurológicos y cognitivos no se desarrollan en paralelo, pero con el avance de la enfermedad éstos tienden a converger.

Los síntomas depresivos aparecen entre un 40-50% de los pacientes con EM (Minden y Schiffer, 1990), pero los déficits cognitivos en la EM no son atribuibles a la depresión.

Fecha recepción: 15-10-04 • Fecha aceptación: 7-6-05

Correspondencia: Joan Guàrdia Olmos

Facultad de Psicología

Universidad de Barcelona

08035 Barcelona (Spain)

E-mail: asantiago@campus.voc.es

El objetivo de este estudio consiste en determinar las funciones cognitivas alteradas de una muestra amplia de pacientes diagnosticados de EM R-R con un nivel de discapacidad leve valorada mediante la escala EDSS (Expanded Disability Status Scale, Kurtzke, 1983). Se trata de un instrumento utilizado ampliamente por los neurólogos para valorar el grado de discapacidad de los pacientes con EM. Permite diferenciar distintos rangos de puntuaciones que indican el nivel de discapacidad: 0-3.5 leve; 4-6 moderada; 7-8 grave y 8.5-9.5 muy grave. Los estudios que investigan los trastornos cognitivos en las fases iniciales o leves de la enfermedad utilizan esta escala para seleccionar su muestra, incluyendo los pacientes que puntúan de 0-3.5 (Klonoff et al, 1991; Ruggieri et al, 2003; Pelosi et al, 1997; y Amato et al, 1995).

La mayoría de los estudios recogidos en la literatura no utilizan muestras homogéneas respecto al curso, o bien éstas son pequeñas. Un segundo objetivo es relacionar el rendimiento cognitivo con el estado de ánimo, y con las variables clínicas de la enfermedad.

### Método

#### Participantes

Estudiamos una muestra de 216 pacientes diagnosticados de EM según criterios de Poser (1983), con diagnóstico clínico definido de EM y con un curso clínico en brotes según la clasificación de Confavreux, Aimard y Devic (1980).

Se excluyeron los pacientes que presentaban: cuadros de discapacidad motora y/o sensorial que puedan afectar la realización de las pruebas; historia de abuso de drogas y/o alcohol; historia clínica de otras enfermedades neurológicas y/o psiquiátricas, y enfermos en la fase aguda de la enfermedad (brote) y/o que haga menos de un mes que hayan manifestado el brote, y hayan estado en tratamiento con corticoides en el mes anterior al estudio. Parte de los pacientes estaban recibiendo diferentes tratamientos inmunomoduladores, tales como el interferón y el copolímero, que disminuyen la actividad de la enfermedad y podrían modificar su discapacidad, si bien no existen resultados concluyentes sobre su influencia sobre el rendimiento cognitivo.

La muestra de pacientes estaba formada por 78 hombres y 138 mujeres. Los resultados de rendimiento en las pruebas neuropsicológicas de los pacientes fueron comparados con los de un grupo control de 35 sujetos sanos, 12 hombres y 23 mujeres. Los sujetos controles no tenían antecedentes de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, ni de abuso de drogas o alcohol. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y la muestra respecto a las variables demográficas edad, género y escolaridad (Tabla 1).

Como variables clínicas de la enfermedad utilizamos la medida de la discapacidad valorada mediante la escala EDSS, el tiempo medio de evolución en años desde el inicio de la enfermedad, la edad de inicio y el número total de brotes desde el inicio de la enfermedad hasta el momento de la exploración. Se trata, pues, de una muestra que presenta globalmente una discapacidad leve en un tiempo de evolución medio (Tabla 2).

#### Exploración neuropsicológica

La exploración neuropsicológica consistió en una batería expresamente diseñada a partir de los datos recogidos de estudios de la bibliografía sobre las funciones cognitivas más frecuentemente

afectadas en este tipo de pacientes. La batería se administró en una única sesión y en todos los casos por el mismo investigador, siguiendo a Díaz, Comeche y Vallejo (2004).

Las funciones y pruebas elegidas fueron las siguientes: *Atención y concentración*: dígitos directos e inversos (Test Barcelona) (Peña, Guàrdia, Bertan, Manero, Jarne, 1997). *Velocidad de procesamiento de la información*: SDMT (Symbol Digit Modalities Test) (Smith, 1973); PASAT (Paced Auditory Serial Attention Test) (Gronwall, 1977), y el Test de Stroop (Golden, 1995). *Fluidez verbal*: evocación categorial de palabras: animales durante 1 minuto y palabras que empiezan con letra p durante 1 minuto. *Memoria*: memoria visual de reproducción gráfica (Test Barcelona) (Peña et al, 1997); memoria verbal de textos inmediata y diferida (evocación espontánea y con preguntas del texto B, del test de memoria verbal de textos del Test Barcelona). Y aprendizaje de series de palabras (serie del Test Barcelona durante tres ensayos y recuerdo diferido a los 30 minutos). *Abstracción y resolución de problemas*: WCST (Wconsin card sorting test) (Heaton, Chelune, Talley, Kay y Curtiss, 1997). Y la prueba de aritmética del WAIS (Wechsler, 1955). *Estado emocional*: inventario de depresión de Beck (Conde y Useros, 1975).

### Resultados

La prueba t de Student de comparación de medias para dos grupos independientes entre las puntuaciones obtenidas por la muestra de pacientes y por el grupo control en cada una de las variables neuropsicológicas muestra los resultados expuestos en la tabla 3.

Los pacientes presentan diferencias significativas a nivel de  $p < 0.05$  respecto a los controles en los tests de memoria: tasa de aprendizaje de listas de palabras; memoria visual de reproducción y memoria verbal de textos diferida; y en el de velocidad de procesamiento de la información: PASAT.

Hallamos diferencias significativas en la puntuación del inventario de depresión de Beck entre la muestra y el grupo control. El 34,58% de los pacientes presentan síntomas depresivos. De éstos, sólo el 1,42% obtienen una puntuación del IDB que corresponde a depresión grave, siendo leve en el 26,06%, y moderada en el 7,10%.

Tabla 1  
Variables demográficas

	Muestra (N= 216)	Grupo control (N= 35)	Sig.
Género	hombres 78 mujeres 138	hombres 12 mujeres 23	.707
Edad	36.84±9.9	38.34±14.26	.439
Escolaridad	11.34± 3.7	11.66± 3.73	.638
( $\bar{x}$ ) ± DS			

Tabla 2  
Variables clínicas de la muestra

EDSS	1.73 ±1.07
Edad de inicio	27.99 ±9.42
Tiempo de evolución (años)	9 ±7.35
Número total de brotes desde el inicio	5.32 ±4.04
( $\bar{x}$ ) ± DS	

De los tests neuropsicológicos en los que habíamos hallado diferencias estadísticamente significativas entre la muestra y el grupo control, sólo en uno de ellos encontramos correlación con el estado de ánimo valorado mediante el IDB: en el test de memoria visual de reproducción gráfica.

Tabla 3  
Rendimiento neuropsicológico

Test neuropsicológico	Pacientes	Grupo control	Sig.
Dígitos directos	5.78 (1.0)	5.5 (.99)	.162
Dígitos inversos	4.14 (1.1)	4.26 (1.16)	.553
Evoc. palabras (animales)	19.25 (6.35)	20.66 (5.17)	.215
Evoc. palabras (letra p)	13.46 (5.03)	13.54 (4.30)	.925
Aprendizaje de palabras 1 ensayo	4.88 (1.65)	4.43 (1.65)	.133
Aprendizaje de palabras 2 ensayo	6.56 (1.61)	6.69 (1.53)	.663
Aprendizaje de palabras 3 ensayo	7.56 (1.61)	7.77 (1.44)	.462
Tasa de aprendizaje	2.67 (1.5)	3.34 (1.66)	.017
Aprendizaje diferido	5.32 (2.38)	5.85 (2.18)	.222
Memoria visual de reproducción	11.59 (2.91)	12.82 (2.42)	.021
Memoria verbal inmediata	7.12 (2.93)	8.03 (2.84)	.088
Memoria verbal inmediata con preguntas	9.25 (2.63)	9.83 (2.54)	.231
Memoria verbal diferida	7.57 (3.03)	8.80 (2.89)	.027
Memoria verbal diferida con preguntas	8.98 (2.76)	9.63 (2.62)	.198
Test de Stroop, palabras	92.7 (14.1)	94.78 (9.78)	.423
Test de Stroop, colores	63.5 (13.8)	65.38 (14.14)	.481
Test de Stroop, palabra-color	38.13 (10.7)	40.78 (13.84)	.218
Test de Stroop, errores	.27 (1.14)	.26 (.79)	.980
SDMT (Symbol digit modalities test)	46.40 (15.62)	52.15 (18.23)	.054
PASAT (Paced Addition Auditory Test)	39.42 (16.40)	47.77 (10.02)	.007
WCST, categorías	3.36 (1.50)	3.54 (1.44)	.508
WCST, correctas	47.67 (8.67)	47.83 (9.14)	.920
WCST, ensayos hasta la primera categoría	7.59 (14.71)	3.74 (5.46)	.128
WCST, respuesta perseverativas	4.13 (4.47)	3.54 (3.74)	.463
Aritmética del WAIS	8.62 (2.60)	9.43 (2.34)	.086
IDB (Inventario de depresión de Beck)	8.35 (7.12)	5.63 (6.84)	.036

Tabla 4  
Inventario de depresión de Beck

Normales 0-9	138	65.40%
Depresión leve 10-18	55	26.06%
Depresión moderada 19-29	15	7.10%
Depresión grave 30-63	3	1.42%

Tabla 5  
Correlación entre el rendimiento cognitivo y la puntuación en IDB

Tests neuropsicológicos	r	Nivel de significación
Memoria visual de reproducción	-.203	0.01
Stroop palabras	-.244	0.01
Stroop colores	-.221	0.01
Stroop interferencia	.212	0.01
Stroop palabra-color	-.221	0.01
SDMT, Symbol digit modalities test	-.217	0.01

Las correlaciones entre las puntuaciones en los tests neuropsicológicos y las variables clínicas de la muestra fueron significativas en algunos de los casos, pero el cálculo del cuadrado de la correlación nos muestra que estas relaciones son muy poco intensas y, por tanto, explican un porcentaje muy reducido de las variables. La correlación más elevada fue la obtenida entre el SDMT y la EDSS ( $r = -.356$ ), en la que la EDSS explica el 12,6% de la variable SDMT.

## Discusión

Los resultados obtenidos nos permiten confirmar en una muestra amplia de pacientes con EM R-R la aparición de alteraciones cognitivas en pacientes con discapacidad física leve. Los estudios anteriores habían hallado estos resultados en muestras más pequeñas (Klonoff et al, 1991; Zivadinov et al, 2001; y Ruggieri et al, 2003), o no homogéneas respecto al curso (Amato et al, 1995; y Landro et al, 2000).

Hallamos una alteración de la memoria visual como en los estudios de Klonoff et al, 1991; Landro et al, 2000; y Ruggieri et al, 2003.

La alteración de la tasa del aprendizaje verbal ha sido hallada en las fases iniciales de la EM mediante la exploración del aprendizaje de pares asociados de palabras en los estudios de Klonoff et al (1991) y Amato et al (1995). Landro et al (2000) utilizaron, al igual que en nuestro caso, series de palabras y no hallaron diferencias significativas en el aprendizaje de palabras en los diferentes ensayos, pero sí observaron diferencias en la interferencia proactiva. En nuestro estudio tampoco observamos diferencias en los ensayos, pero sí en la tasa de aprendizaje entre el primer y el último ensayo. Estos resultados están en consonancia con los estudios de De Luca, Barbieri-Berger y Johnson (1994) y que concluyen que los pacientes con EM necesitan más tiempo para realizar los aprendizajes.

En la memoria verbal de textos observamos una alteración de la evocación espontánea de la información con una capacidad de almacenamiento preservada, como lo muestra la no presencia de diferencias significativas con el grupo control en los subtests de memoria verbal inmediata y a largo plazo con preguntas. Lo que coincide con los resultados en fases más avanzadas de Rao et al (1989), Grafman, Rao, Barnardin y Leo (1991), y Litvan et al (1988). En los estudios previos sobre las alteraciones cognitivas en las fases iniciales no se facilitan datos sobre la memoria verbal de textos. Ruggieri et al (2003) utilizan la *Wechsler Memory Scale*, pero sólo informan del resultado global de la escala.

Observamos una alteración de la velocidad de procesamiento de la información estudiada mediante el PASAT, que en los estudios previos no había sido suficientemente explorada. Este enlentecimiento mental inicial puede afectar a la codificación y recuperación de la información (Litvan et al, 1988).

En nuestra muestra la flexibilidad de pensamiento valorada mediante el WCST está preservada. Beatty et al (1995) hallaron alteraciones pero en fases más avanzadas de la enfermedad. Klonoff et al (1991) tampoco hallaron diferencias significativas en su muestra utilizando una versión abreviada del *Halstead Category Test*. La resolución de problemas aritméticos está preservada en las fases iniciales, no habiendo sido explorada antes en este tipo de muestras.

El porcentaje de pacientes con síntomas depresivos de nuestra muestra (34,58 %) coincide con los de los autores que recogen Minden y Schiffer (1990) en su revisión (del 27 al 34%). Haase et

al (2003) también detectan una alteración significativa del estado de ánimo en las fases iniciales de la enfermedad.

Las correlaciones entre los resultados neuropsicológicos y las variables clínicas son muy poco intensas, lo que coincide con los estudios que hallan que no hay relación entre rendimiento cognitivo y discapacidad física en las muestras con un bajo nivel de discapacidad (Amato et al, 1995; Zivadinov et al, 2001).

En futuros trabajos sería interesante explorar la influencia de la alteración inicial de la velocidad de procesamiento en el resto de funciones cognitivas, en especial las de memoria y razonamiento. También sería interesante el estudio longitudinal de la muestra, lo que nos permitiría conocer la evolución del perfil neuropsicológico de los pacientes y la evolución de las relaciones con las variables clínicas.

## Referencias

- Amato, M.P., Ponziani, G., Pracucci, G., Bracco, L., Siracusa G. y Amaducci, L. (1995). Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 52, 168-172.
- Beatty, W.W., Paul, R.H., Wilbanks, S.L., Hames, B.A., Blanco, C.R. y Goodkin, D.E. (1995). Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI). *Neurology*, 45, 718-723.
- Conde, V. y Useros, E. (1975). Cuestionario de Beck. Adaptación española. *Revista de psiquiatría y psicología médica de Europa y América*, 12, 217-236.
- Confavreux, C., Aimard, G. y Devic, M. (1980). Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain*, 103, 281-300.
- DeLuca, J., Barbieri-Berger, S. y Johnson, S. (1994) The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 183-189.
- Díaz, M.I., Comeche, M.I. y Vallejo, M.A. (2004). Desarrollo de una batería de evaluación psicofisiológica en el ámbito clínico. *Psicothema*, 16, 481-489.
- Golden, J. (1995). Stroop. Test de colores y palabras. TEA Ediciones, Madrid.
- Grafman, J., Rao, S.M., Bernardin, L. y Leo, G.J. (1991). Automatic memory processes in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 48, 1072-5.
- Gronwall, D. (1977). Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44, 367-373.
- Haase, C.G., Tinnefeld, M., Lienemann, M., Ganz, R.E. y Faustmann, P.M. (2003). Depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis. *Behaviour Neurology*, 14, 39-45.
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G. y Curtiss, G. (1997). Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin. TEA Ediciones, Madrid.
- Klonoff, H., Clark, C., Oger, J., Paty, D. y Lid, D. (1991). Neuropsychological performance in patients with mild multiple sclerosis. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 179, 127-131.
- Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1.444-1.452.
- Landro, N.I., Sletvold, H. y Celius, E.G. (2000). Memory functioning and emotional changes in early phase multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15, 37-46.
- Litvan, I., Grafman, J., Vendrell, P. y Martínez, J.M. (1988). Slowed information processing in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*; 45, 281-285.
- Lyon-Caen, O., Jouvnet, R., Hauser, S., Chaunu, M.P., Benoit, N., Widlocher, D. y Lhermitte, F. (1986). Cognitive function in recent-onset demyelinating diseases. *Archives of Neurology*, 43, 1.138-1.141.
- Minden, S.L. y Schiffer, R.B. (1990). Affective disorders in multiple sclerosis: review and recommendations for clinical research. *Archives of Neurology*, 47, 98-104.
- Pelosi, L., Geesken, J.M., Holly, M., Hayward, M. y Blumhardt, L.D. (1997). Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain*, 120, 2.039-2.058.
- Peña, J., Guardia, J., Bertan, I., Manero, R.M. y Jarné, A. (1997). Versión abreviada del Test Barcelona. *Neurología*, 12, 99-110.
- Peysner, J.M., Rao, S.M., La Rocca, N.G. y Kaplan, E. (1990). Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 47, 94-97.
- Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L., McDonald, W.I., Davis, F.A., Ebers, G.C. et al (1993). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*, 12, 227-231.
- Smith, A. (1968). The symbol digit modalities test: a neuropsychologic test for economic screening of learning and other cerebral disorders. *Learning Disorders*, 3, 83-91.
- Rao, S.M., Leo, G.J. y Aubin-Faubert, P. (1989). On the nature of memory disturbances in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11, 699-712.
- Rao, S.M., Leo, G.J., Bernardin, L. y Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology*, 41, 685-691.
- Ruggieri, R.M., Palermo, R., Vitello, G., Gennuso, M., Settipani, N. y Piccoli, F. (2003). Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS3.5. *Acta Neurologica Scandinavica*, 108, 323-326.
- Wechsler, D.S. (1955). Wechsler adult intelligence scale. Manual. Psychological Corporation, Nueva York.
- Zivadinov, R., Zorzon, M., Sepic, J., Bragadin, L., Moretti, R., De Masi y Nasuelli, D.M. (2001). A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 70, 773-780.