

Discapacidad física y pronóstico de cambios cognitivos en pacientes con esclerosis múltiple

Mariana López Góngora¹ y Antonio Escartín Siquier²

¹Neuropsicóloga. ²Neurólogo. Jefe de Sección.

Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona.

Resumen

Introducción y objetivos. Las alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple (EM) son frecuentes y pueden presentarse desde etapas iniciales de la enfermedad, pero no existen datos concluyentes respecto a su relación con la discapacidad física. El objetivo del presente estudio es conocer si la discapacidad física puede ser un factor pronóstico de deterioro cognitivo, siguiendo la evolución natural de la enfermedad. **Método.** Ciento cincuenta y cinco pacientes con EM clínicamente definida fueron incluidos en el estudio y 125 completaron el período de seguimiento. Se valoró a los pacientes mediante la escala de discapacidad de Kurtzke (EDSS) y con una batería neuropsicológica que incluía escalas para la valoración de la fatiga y la depresión. La misma exploración se repitió al cabo de un año. **Resultados.** Con el fin de comparar los resultados de las exploraciones, la muestra se dividió según el grado de discapacidad en: discapacidad leve (EDSS \leq 3,5) y discapacidad moderada a grave (EDSS $>$ 3,5). En la primera exploración se observaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes en las medidas de memoria, funciones visuoespaciales y algunas funciones ejecutivas. Después de un año de seguimiento, la única variable que evolucionó de forma estadísticamente significativa fue la memoria verbal a largo plazo. **Conclusiones.** Los resultados de este estudio no sugieren que la discapacidad física sea una variable que permita pronosticar un deterioro cognitivo, al menos en un período de seguimiento de un año.

(Alzheimer. Real Invest Demenc. 2010;44:24-29)

Palabras clave: esclerosis múltiple, discapacidad física, deterioro cognitivo.

Abstract

Introduction and objectives. Cognitive impairment is common in multiple sclerosis and it can be present in initial phases of the disease, but there is no concluding data regarding its relation to physical disability. The objective of this study is to assess whether physical disability may be a predictive factor of cognitive impairment, following the natural evolution of the disease. **Method.** 155 patients with clinically defined multiple sclerosis were included in the study and 125 completed the follow-up period. Patients were assessed by means of Kurtzke's expanded disability status scale (EDSS) and with a neuropsychological battery that included measurements of fatigue and depression. The same assessment was repeated a year later. **Results.** In order to compare the results of both assessments, the sample was divided according to patients' disability. Mild disability was defined as an EDSS score \leq 3.5 and moderate to severe disability as an EDSS $>$ 3.5. Results of the first assessment showed significant differences between groups in measurements of memory and visuospatial functions and some executive functions. After a year of follow-up, the only variable that evolved statistically significant was long term verbal memory. **Conclusions.** Results of the present study do not suggest that physical disability should be a variable that allows us to predict a cognitive deterioration, at least in a one-year follow-up period.

(Alzheimer. Real Invest Demenc. 2010;44:24-29)

Keywords: multiple sclerosis, physical disability, cognitive impairment.

Introducción

Durante varios años se han estudiado las alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple (EM) y se ha observado que alrededor de la mitad de los pacientes desarrollan algún tipo de trastorno durante el curso de la enfermedad^{1,2}, que afecta a la vida diaria³. Las áreas cognitivas más afectadas son la memoria⁴, la atención y el procesamiento de información^{5,6}, y las funciones ejecutivas⁷.

Estas alteraciones pueden estar presentes en pacientes con EM probable⁸, en personas con poca discapacidad física o en las fases iniciales de la enfermedad⁴, en las cuales los déficits son leves y no repercuten en las habilidades del sujeto para trabajar⁹. Al menos en este grupo de personas se ha observado que el deterioro cognitivo puede no desarrollarse de forma comparable a los déficits neurológicos⁴; sin embargo, es posible que a medida que la enfermedad avanza, los déficits neurológicos y cognitivos tiendan a converger¹⁰. Un estudio realizado por Solari et al.¹¹ sugiere que existe una asociación entre la alteración física y la cognitiva, a pesar de factores como la duración y curso de la enfermedad, la edad y la educación. Estos hallazgos han sido confirmados posteriormente por Lynch et al.¹² quienes, además de corroborar dicha asociación, destacan su estabilidad a lo largo de la duración de la enfermedad.

Teniendo en cuenta que no existen datos concluyentes respecto a la relación entre la discapacidad física y la cognitiva, el objetivo de este estudio es conocer si la discapacidad física es un factor que pueda predecir un menor o mayor deterioro cognitivo, siguiendo la evolución natural de la enfermedad.

Pacientes y método

Sujetos

Ciento cincuenta y cinco pacientes con EM clínicamente definida según los criterios de McDonald¹³ fueron seleccionados de forma consecutiva entre todos aquellos que acudían a consultas externas de neurología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau para su control habitual.

Los pacientes eran excluidos si presentaban otra enfermedad neurológica, una enfermedad psiquiátrica o sistémica, si habían tenido un brote en el último mes o si estaban en tratamiento con corticoides. En total completaron el estudio 125 pacientes.

Diseño

Seguida la inclusión en el estudio, se llevaba a cabo la exploración neurológica con el fin de obtener la puntuación de la escala de discapacidad de Kurtzke (EDSS)¹⁴. En un período de tiempo no superior a una semana, se realizaba una exploración neuropsicológica amplia que incluía medidas de memoria, procesamiento de información y funciones ejecutivas y visuoespaciales. La fatiga y la depresión también fueron valoradas.

Después de un año, se repetía el mismo procedimiento con versiones paralelas de las pruebas, a excepción de las matrices del WAIS (Escala de inteligencia de Wechsler para adultos). Para controlar variables externas, las exploraciones eran practicadas por la misma persona, a la misma hora del día y en el mismo lugar.

La muestra se dividió en dos grupos dependiendo del grado de discapacidad según la escala EDSS. Así, se definió como discapacidad leve una puntuación $\leq 3,5$ ⁹ y como discapacidad moderada a grave $> 3,5$.

Exploración neuropsicológica

Se aplicó una batería neuropsicológica extensa que incluía medidas de memoria, atención, procesamiento de información y funciones ejecutivas y visuoespaciales.

Recibido para su publicación: 20 de marzo de 2009.
Aceptado para su publicación: 7 de octubre de 2009.
Correspondencia: M. López Góngora.
E-mail: mlopezgon@santpau.cat

Se utilizaron formas paralelas de la batería neuropsicológica repetible breve de Rao (BRB-N)¹⁵ que incluye el test de recuerdo selectivo para valorar memoria verbal, el test de recuerdo espacial (10/36) para la memoria visual, el test de símbolos y dígitos (SDMT) para la atención, velocidad y búsqueda visual, el *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT) de 2 y 3 segundos para la exploración de la atención sostenida y dividida, la velocidad de procesamiento de información, y el test de generación de palabras para la fluencia verbal.

Además se utilizó el test de Stroop¹⁶ para evaluar la atención selectiva y la flexibilidad cognitiva, el test de orientación de líneas de Benton¹⁷ para la percepción visuoespacial, el subtest de matrices del WAIS¹⁸ para evaluar el razonamiento abstracto y el test conductual de memoria de Rivermead¹⁹ para problemas de memoria de la vida cotidiana.

Adicionalmente, los pacientes completaron la escala de severidad de fatiga, que es una escala autoadministrada para valorar fatiga discapacitante²⁰ y el inventario de depresión de Beck para tener una valoración objetiva del estado emocional²¹.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados con el paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS 14.0). Un análisis de varianza (ANOVA) de dos factores se utilizó para estudiar las diferencias en los resultados de la exploración neuropsicológica después de un año de seguimiento, entre los grupos de discapacidad leve y discapacidad moderada a grave.

Con el fin de corregir las posibles diferencias entre grupos, se realizó un análisis de covarianza (ANCOVA) de un factor con las variables fatiga y depresión.

Resultados

Pacientes

De los 155 pacientes seleccionados para el estudio, 125 (44 hombres y 81 mujeres) completaron el período de seguimiento.

Treinta pacientes no fueron incluidos en el análisis final de datos por diferentes motivos: 12 pacientes cambiaron de ciudad de residencia o de hospital durante este tiempo, dos no quisieron realizar las pruebas neuropsicológicas, otros dos no pudieron ser explorados nuevamente por presentar brotes muy seguidos y catorce aún están pendientes de realizar la segunda exploración, ya que no se ha completado el año desde la inclusión en el estudio.

Los detalles demográficos y clínicos de los pacientes en el momento de realizar la primera evaluación se describen en la tabla 1.

	EDSS ≤ 3,5		EDSS > 3,5	
Edad en años (DE)	38,58 (10,6)		44,15 (11,3)	
Sexo	Hombres	30	Hombres	14
	Mujeres	62	Mujeres	19
Educación	Menos de 12 años	17	Menos de 12 años	16
	Más de 12 años	75	Más de 12 años	17
Evolución en meses (DE)	91,66 (82,6)		169,97 (110,7)	
Tratamiento	Sin tratamiento	43	Sin tratamiento	2
	INF β 1A	25	INF β 1A	13
	INF β 1B	22	INF β 1B	11
	Otros	2	Otros	7
Tipo de EM	Remitente recurrente	91	Remitente recurrente	20
	Primaria progresiva	0	Primaria progresiva	2
	Secundaria progresiva	1	Secundaria progresiva	11

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes DE: desviación estándar; EDSS: escala de discapacidad de Kurtzke; EM: esclerosis múltiple; INF: interferón.

Evolución de la enfermedad

Durante el período de seguimiento, 11 pacientes iniciaron tratamiento: nueve tenían la indicación de tratamiento en el momento de la primera exploración neuropsicológica, pero se inició posteriormente; un paciente inició tratamiento por un nuevo brote y otra lo reinició después del parto. Del grupo de pacientes

estudiados, doce presentaron un brote entre las visitas, otro tuvo dos brotes y en 6 pacientes se observó un aumento en el número de lesiones en la resonancia magnética. Por último, 2 pacientes pasaron de una forma remitente recurrente de la enfermedad, a secundaria progresiva.

Exploración neuropsicológica

La comparación del rendimiento cognitivo entre los grupos de pacientes con discapacidad leve y discapacidad moderada a grave al inicio del estudio mostró diferencias significativas ($p < 0,001$) en los diferentes subtests de la BRB-N a excepción del PASAT3 en el que se mantuvo la significación pero con un valor $p = 0,043$ y del PASAT2 en que la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,104$). En los tests de Stroop, orientación de líneas y Rivermead se observaron diferencias significativas, mientras que los resul-

tados de las matrices del WAIS no fueron diferentes entre los grupos.

Al analizar los resultados de las dos exploraciones, se observó que la prueba que valora memoria verbal a largo plazo es la única que evoluciona de forma significativamente diferente entre los dos grupos después de un año de seguimiento, con un valor de $p = 0,022$. El resto de funciones cognitivas exploradas, como la memoria visual, las funciones visuoespaciales y las funciones ejecutivas, no mostraron cambios significativos en el mismo período de tiempo.

El análisis de covarianza de un factor realizado con la variable fatiga mostró los mismos resultados, con un valor de $p = 0,027$. Al analizar la variable depresión, sigue siendo la memoria verbal a largo plazo la que en este caso muestra una tendencia a la significación, con un valor de $p = 0,055$.

La tabla 2 muestra la significación de las diferencias de las exploraciones neuropsicológicas entre los gru-

Prueba	Diferencias en la primera exploración	Comparación entre grupos	Ancova (fatiga)	Ancova (depresión)
Test del recuerdo selectivo (1)	0,000	0,138	0,182	0,222
Test del recuerdo selectivo (2)	0,000	0,103	0,206	0,223
Test del recuerdo selectivo (retardado)	0,000	0,022	0,027	0,055
Test de recuerdo espacial (10/36)	0,001	0,072	0,120	0,082
Test del recuerdo espacial (10/36) (retardado)	0,000	0,396	0,383	0,434
Test de símbolos y dígitos	0,000	0,584	0,582	0,546
PASAT 2	0,043	0,852	0,685	0,943
PASAT 3	0,104	0,184	0,222	0,271
Test de generación de palabras	0,000	0,511	0,916	0,664
Stroop, palabras	0,016	0,84	0,525	0,619
Stroop, colores	0,001	0,503	0,824	0,948
Stroop, palabra-color	0,001	0,715	0,621	0,559
Stroop, interferencia	0,006	0,744	0,820	0,648
Orientación de líneas	0,017	0,366	0,667	0,361
Matrices (WAIS)	0,132	0,164	0,335	0,091
Rivermead	0,000	0,733	0,586	0,422

Tabla 2. Significación de las diferencias entre los grupos según el grado de discapacidad en la primera exploración, de la comparación de la evolución después de 1 año de seguimiento, y de la ANCOVA de un factor realizada con las variables fatiga y depresión

ANCOVA: análisis de covarianza; WAIS: escala de inteligencia de Wechsler para adultos.

pos al inicio del estudio y de las diferencias en la evolución después de un año, así como los resultados de la corrección por fatiga y depresión.

Discusión

Los resultados de este estudio muestran que aunque en una exploración inicial ya existen diferencias significativas en el rendimiento cognitivo entre los grupos de discapacidad leve y discapacidad moderada a grave, después de un año de seguimiento, la única variable cognitiva que evoluciona de forma significativamente diferente entre los grupos es el recuerdo de información verbal a largo plazo.

Se han realizado diversos estudios con el objetivo de estudiar los cambios en las funciones cognitivas en pacientes con EM. En estas investigaciones se han desarrollado estudios longitudinales en fases iniciales de la enfermedad o comparando los diferentes tipos de EM.

En estudios realizados por Amato et al. después de 4 y 10 años de seguimiento^{4,10} en una muestra de pacientes en la fase inicial de la enfermedad, se describen déficits de memoria verbal y razonamiento abstracto que se mantienen relativamente estables en el retest, pero a los que después se añaden alteraciones atencionales y de memoria espacial a corto plazo.

Recientemente se ha publicado un estudio realizado por Duque et al.²² de 2 años de seguimiento, en el que se muestra que la memoria verbal se deteriora continuamente desde el inicio de la enfermedad, de forma independiente de los brotes y de la progresión de la misma, mientras que el cambio en otras variables cognitivas como la atención y funciones ejecutivas sí se correlaciona con cambios en otros aspectos de la enfermedad.

En los estudios longitudinales desarrollados teniendo en cuenta los subtipos de EM se ha observado un posible declive en el tiempo de las tareas que implican habilidades visuoespaciales, memoria de trabajo y procesamiento de información, principalmente en las formas progresivas, después de 2 años de seguimiento²². En un estudio de 8 años de duración en pacientes con

EM remitente recurrente y con formas progresivas se observó una pérdida en velocidad de procesamiento, copia de dibujos geométricos, memoria episódica y memoria visual a corto plazo, sin encontrarse descenso en las habilidades verbales²⁴.

Aunque no se han encontrado en la bibliografía estudios longitudinales comparativos teniendo en cuenta la discapacidad física, nuestros hallazgos coinciden con aquellos de estudios longitudinales en los que se describe un déficit de memoria verbal inicial^{4,10,22}, ya que en nuestra muestra, el recuerdo diferido de información verbal es la única variable que evoluciona de forma diferente entre los grupos de discapacidad leve y moderada a grave. Aunque algunos estudios describen cambios en áreas cognitivas como la velocidad de procesamiento, la memoria visual, el razonamiento abstracto, la atención y las funciones visuoespaciales después de años de seguimiento, nosotros no observamos diferencias significativas en la evolución entre los grupos en estas áreas cognitivas exploradas^{23,24}. Quizá un período de seguimiento mayor permita conocer si existen otras variables cognitivas que diferencien la evolución entre los grupos.

En lo que se refiere a la fatiga y la depresión, algunos estudios han observado que los síntomas depresivos interfieren en el procesamiento de información²⁵ y que la depresión junto con la fatiga tienen gran influencia en la velocidad de procesamiento y en tareas más complejas como recuerdo de palabras y aprendizaje de listas de palabras²⁶. En el presente estudio, al realizar la corrección con las variables fatiga y depresión, los resultados del análisis se mantuvieron relativamente sin cambios, ya que continuó siendo la memoria verbal a largo plazo la única que cambia significativamente entre los grupos.

Los resultados de este estudio no sugieren que la discapacidad física valorada según la escala EDSS sea un factor que permita pronosticar futuros cambios a nivel cognitivo, al menos después de un año. Un período de seguimiento mayor, así como un número similar de pacientes en los dos grupos, posiblemente permitan conocer otras variables que evolucionen de forma diferente entre los grupos de discapacidad leve y discapacidad moderada a grave y así poder establecer cam-

bios en las funciones cognitivas a partir de la discapacidad.

Bibliografía

- Rao S, Leo G, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis I: Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41:685-91.
- Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:283-8.
- Rao S, Leo G, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis II: impact on employment and social functioning. *Neurology*. 1991;41:692-6.
- Amato M, Ponziani G, Pracucci G, Bracco L, Siracusa G, Amaducci L. Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch Neurol*. 1995;52: 168-72.
- Janculjak D, Mubrin Z, Brinar V, Spilich G. Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104:221-7.
- De Sonneville L, Boringa J, Reuling I, Lazeron R, Adèr H, Polman C. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*. 2002; 40:1751-65.
- Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Davie C, Kartsounis L, Thompson A, et al. Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain*. 1997;120: 15-26.
- Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74:443-6.
- Ruggieri RM, Palermo R, Vitello G, Gennuso M, Settiani N, Piccoli F. Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS \leq 3.5. *Acta Neurol Scand*. 2003;108:323-6.
- Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis. A reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*. 2001;58:1602-6.
- Solari A, Mancuso L, Motta A, Mendozzi L, Serrato C. Comparison of two brief neuropsychological batteries in people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2002;8:169-76.
- Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11(4):469-76.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-7.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444-52.
- European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicenter randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352: 1491-7.
- Golden C J. STROOP-Test de colores y palabras. Madrid: TEA Ediciones; 1994.
- Lezak M. Neuropsychological assessment. 3.^a ed. Nueva York: Oxford University Press; 1995.
- Wechsler D. WAIS – III Escala de inteligencia Wechsler para adultos – III. Manual de aplicación y corrección. 2.^a ed. revisada. Madrid: TEA Ediciones; 2001.
- Wilson B, Cockburn J, Baddeley A. The rivermead behavioral memory test. Bury St Edmonds: Thames Valley Test Company; 1991.
- Krupp LB, La Rocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46:1121-3.
- Beck, AT, Steer RA. Beck depression inventory. Manual. San Antonio: The Psychological Corporation; 1993.
- Duque B, Sepulcre J, Bejarano B, Samaranch L, Pastor P, Villoslada P. Memory decline evolves independently of disease activity in MS. *Mult Scler*. 2008;14(7):947-53.
- Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Polman CH. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci*. 2006;15(245):187-94.
- Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *Eur Neurol*. 2007; 57(4):193-202.
- Landro NI, Celius EG, Sletvold H. Depressive symptoms account for deficient information processing speed not for impaired working memory in early phase multiple sclerosis (MS). *J Neurol Sci*. 2004;217(2):211-6.
- Diamond BJ, Johnson SK, Kaufman M, Graves L. Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008;23(2):189-99.