

# Afectación de las funciones cognitivas en la esclerosis múltiple secundaria progresiva

M. Andreu-Català<sup>a</sup>, A.M. Pascual-Lozano<sup>b</sup>, A. Bueno-Cayo<sup>c</sup>,  
I. Boscá-Blasco<sup>b</sup>, F. Coret-Ferrer<sup>d</sup>, B. Casanova-Estruch<sup>b</sup>

## AFECTACIÓN DE LAS FUNCIONES COGNITIVAS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA

**Resumen.** Objetivo. Definir el patrón de afectación cognitiva en un grupo homogéneo de pacientes afectados de esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP). Pacientes y métodos. Se incluyó a 42 pacientes mayores de edad con el diagnóstico de EMSP y un grado similar de discapacidad, un tiempo de evolución superior a 24 meses y en tratamiento con interferón beta-1b un mínimo de tres meses. Se les administró una batería de 10 test neuropsicológicos, seleccionados para este estudio y repartidos en dos sesiones de una hora. Además, se evaluó el estado emocional con el inventario de depresión de Beck y la escala de ansiedad de Hamilton. Definimos 'deterioro cognitivo' como la alteración de dos o más test. Resultados. El 73,8% eran mujeres; edad media: 45 años (rango: 25-62); Expanded Disability Status Scale media: 5,4 (rango: 3,0-7,5); tiempo medio de evolución: 34,5 meses (rango: 24-80), y tiempo medio de tratamiento: 13,5 meses (rango: 3-38). El 78,5% padecía deterioro cognitivo. Las funciones más alteradas fueron: capacidad atencional, percepción visuoespacial, fluidez verbal, memoria lógica a largo y corto plazo y razonamiento abstracto. La presencia de deterioro cognitivo se relacionó con el tiempo de evolución de la enfermedad ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,05$ ) pero no con la edad, el grado de discapacidad o con la duración del tratamiento. Conclusión. El deterioro cognitivo es frecuente en la EMSP; la velocidad para la adquisición y procesamiento de nueva información y las funciones ejecutivas fueron las áreas afectadas con mayor frecuencia y gravedad. La alteración de la información visuoespacial fue un hallazgo diferencial de nuestra serie que podría contribuir al diagnóstico clínico de la progresión. [REV NEUROL 2008; 46: 664-6] **Palabras clave.** Deterioro cognitivo. Diagnóstico. EM secundaria progresiva. Esclerosis múltiple. Neuropsicología. Progresión.

## INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y degenerativa del sistema nervioso central que también da lugar a una alteración de las funciones cognitivas del individuo. A este respecto, trabajos recientes han constatado que la alteración cognitiva puede llegar a afectar al 60% de los pacientes con EM [1-3]. Las principales áreas cognitivas afectadas parecen ser la capacidad atencional, la memoria, la fluidez verbal, la velocidad de procesamiento de la información y las funciones ejecutivas (razonamiento abstracto, resolución de problemas y planificación) [4-6], y sin embargo el origen y los mecanismos que sustentan este deterioro siguen siendo objeto de investigación.

Tras haberse descrito diferentes perfiles y grados de afectación cognitiva para cada una de las formas clínicas de la enfermedad, actualmente se ha alcanzado un consenso en cuanto al grado de afectación y al tipo de alteración cognitiva; así, el deterioro es más frecuente y pronunciado en las formas progresivas de la enfermedad que en las formas remitentes recidivantes, sin que parezcan existir diferencias significativas en el patrón de afectación entre formas secundaria y primariamente progresivas [7,8]. Sólo algunos autores han apuntado a la afectación precoz de la memoria de trabajo [9], de la fluidez verbal [10] o a las dificultades en el aprendizaje de información nueva [10,11] como diferencias menores a favor del patrón del deterioro secundariamente progresivo; no obstante, un metaanálisis reciente señala al deterioro de las funciones ejecutivas como un hallazgo caracte-

terístico de las formas progresivas, mientras que el enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la nueva información podría ser útil como marcador clínico de la progresión [12].

El objetivo de nuestro estudio ha sido describir las alteraciones cognitivas en un grupo homogéneo de pacientes con formas secundarias progresivas, con la finalidad de definir la prevalencia de esta alteración en nuestro medio, el número y grado de funciones cognitivas afectadas, así como su relación con parámetros clínicos.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se seleccionó una muestra de 42 pacientes, de los 550 pacientes seguidos en las unidades de EM de los hospitales La Fe y Clínico Universitario de Valencia, que cumplían con los criterios de inclusión en el estudio: mayores de edad, padecer una EM clínicamente definida según los criterios de Poser [13] y forma secundaria progresiva según los criterios de Lublin [14], con una puntuación en la escala EDSS (*Expanded Disability Status Scale* [15]) entre 3,0 y 7,5, un tiempo de evolución de la enfermedad superior a 24 meses y en tratamiento con interferón  $\beta$ -1b un mínimo de tres meses. A los pacientes que cumplieron los criterios de selección se les informó de la finalidad del estudio y colaboraron voluntariamente en la realización de los test neuropsicológicos. Ninguno había recibido tratamiento esteroideo, oral o parenteral, en las cuatro semanas previas a la realización de los test. Ninguno tenía historia de enfermedad psiquiátrica (psicosis o depresión grave).

### Estudio neuropsicológico

La batería de test administrada se basa en la batería propuesta por Rao [16], si bien algún test que evalúa la misma área cognitiva se sustituyó por otro test que para su realización no requería una alta agudeza visual o una especial destreza manual, debido a que las características neurológicas de los pacientes seleccionados podían resultar en algún impedimento físico para su ejecución. También se les administró dos cuestionarios para valorar su estado anímico. Los test se realizaron en dos sesiones de una hora de duración, durante dos días consecutivos, con la finalidad de evitar el efecto fatiga.

Así pues, incluimos: el inventario de depresión de Beck y la escala de ansiedad de Hamilton para definir el estado emocional de los pacientes; el miniexamen cognitivo de Lobo (MEC) para el estudio del deterioro cognitivo global; el subtest del cociente intelectual verbal del test de WAIS-III para la

Aceptado tras revisión externa: 14.04.08.

<sup>a</sup> Servicio de Neuropsicología. <sup>b</sup> Servicio de Neurología. Unidad de Esclerosis Múltiple. Hospital La Fe. <sup>c</sup> Servicio de Neuropsicología. <sup>d</sup> Servicio de Neurología. Unidad de Esclerosis Múltiple. Hospital Clínico Universitario. Valencia, España.

Correspondencia: Dra. Mara Andreu Català. Consulta Externa de Neurología. Hospital Universitario La Fe. Avda. Campanar, 21. E-46009 Valencia. E-mail: maranca@ono.com

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA

**Tabla.** Estadísticos de frecuencia.

	<i>n</i>	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Depresión de Beck	42	2	32	14,24	8,02
Ansiedad de Hamilton	42	0	17	6,86	4,28
MEC (Lobo)	42	26	35	33,07	2,24
CI verbal	42	51	140	99,05	23,80
FAS	42	0	21	9,31	4,48
SET	42	0	25	12,74	5,27
MLCP	42	3	22	10,79	4,59
MLLP	42	0	18	8,55	4,75
WCST	40	46	145	99,23	24,21
<i>Trail-A</i>	42	25	330	87,79	67,21
<i>Trail-B</i>	40	0	600	172,95	113,42
Stroop	42	12	105	48,40	28,82
Boston	42	39	120	83,74	17,70
Benton	42	0	9	4,31	2,46
PASAT	37	1	58	28,75	19,24

MLCP: memoria lógica a corto plazo; MLLP: memoria lógica a largo plazo.

evaluación de la inteligencia verbal; la subescala de memoria lógica del *Wechsler Memory Scale* para la evaluación de la memoria a corto y largo plazo; el test de fluidez verbal fonética (FAS) y el test de fluidez semántica (SET) para la evaluar las funciones ejecutivas; el test de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST) para valorar el razonamiento abstracto; el *Trail Making Test*, formas A y B, y el test de Stroop para valorar la atención; el test del vocabulario de Boston para la evaluación del lenguaje, y el test de retención visual de Benton para la evaluación de la percepción visuoespacial. De acuerdo con los datos de estudios recientes publicados, definimos 'deterioro cognitivo' como la afectación de al menos dos test de la batería [9,17].

#### Análisis estadístico

Para la recogida de datos, creamos una base SPSS, v. 11. Utilizamos el coeficiente de correlación de Spearman para definir la significación estadística ( $p < 0,05$ ) entre la presencia de deterioro cognitivo y las diferentes variables clínicas.

#### RESULTADOS

De los 42 pacientes incluidos en el estudio, 11 fueron varones y 31 mujeres, con una edad media de 45 años (rango: 25-62) y una EDSS media de 5,4 (rango: 3,0-7,5). No hubo diferencias significativas en cuanto a la edad y la discapacidad entre el grupo de varones y el de mujeres. El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 34,5 meses (rango: 24-80), y el tiempo medio de tratamiento con interferón  $\beta$ -1b fue de 13,5 años (rango: 3-38). Treinta y tres pacientes (78,5%) presentaron alteración en dos o más escalas, cumpliendo el criterio de deterioro cognitivo. Un 71,4% falló tres o más test, y un 50%, cinco o más test.

Entre las funciones alteradas con mayor frecuencia se encontraban la capacidad atencional (91%), la percepción visuoespacial (69%), la fluidez verbal (64%), la memoria lógica a largo (50%) y corto plazo (40%) y el razonamiento abstracto (32%). Los valores de las medias y sus desviaciones estándares, para cada uno de los test del estudio, se recogen en la tabla. Ningún paciente mostró deterioro cognitivo global en el MEC, y en todos los casos se obtuvieron puntuaciones superiores a 26. La memoria inmediata permaneció intacta en todos los casos, y no hubo ninguno de discapacidad de-

bido a una alteración en las tareas de inteligencia o de funcionamiento intelectual global. Desde un punto de vista psicopatológico, 25 de nuestros pacientes manifestaron depresión leve y 14 presentaron ansiedad baja o moderada, en todos los casos atribuibles a la discapacidad generada por la enfermedad.

La presencia de deterioro cognitivo se correlacionó positivamente con el tiempo de evolución de la enfermedad ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,05$ ), pero no con la edad del paciente, el grado de discapacidad o la duración del tratamiento.

#### DISCUSIÓN

Ya en el siglo pasado, Charcot hizo mención del deterioro de las funciones intelectuales en los pacientes con EM, haciendo especial hincapié en la memoria, y sin embargo, las alteraciones cognitivas asociadas a esta enfermedad han pasado desapercibidas durante mucho tiempo probablemente por la utilización de test diagnósticos inapropiados. Sin duda, el gran avance experimentado en las dos últimas décadas con respecto al conocimiento de esta alteración se debe al desarrollo reciente de exámenes neuropsicológicos mucho más sensibles [16,18]. La utilización de herramientas diagnósticas más elaboradas ha permitido definir cuál de estas alteraciones, aunque sean leves, se manifiestan en fases precoces de la enfermedad, y cuáles aparecen en fases más avanzadas, acumulándose en las formas progresivas. Tanto es así que debemos destacar que, en nuestro trabajo, ninguno de nuestros pacientes mostró deterioro cognitivo global de acuerdo con las puntuaciones obtenidas en el MEC, y sin embargo, con una batería de test más amplia y sensible, desarrollada con el propósito de este estudio, hemos podido identificar a un porcentaje elevado de pacientes (más del 75%) con disfunción cognitiva.

En segundo lugar, y de acuerdo con los resultados de trabajos previos publicados recientemente [8,10], podemos afirmar que el deterioro cognitivo en la forma secundaria progresiva de EM es un fenómeno frecuente y que el patrón de afectación en este grupo de pacientes es de tipo subcortical. Nuestros pacientes fallaron de forma significativa en tareas relacionadas con la atención-concentración, la fluidez verbal y la memoria reciente y de trabajo, alteraciones todas ellas descritas ya en pacientes con formas recurrentes-remitentes [10,19-21], incluso en grupos de pacientes con un síndrome clínico aislado [22,23], y no fallaron en el test de deterioro cognitivo de Lobo, utilizado sobre todo en las demencias corticales. Pero, además, nuestros pacientes puntuaron bajo en la velocidad para la adquisición y procesamiento de nueva información, así como en el razonamiento abstracto (funciones ejecutivas); estos aspectos son diferenciales de las formas progresivas de la enfermedad [6,12]. Asimismo, aunque la atención-concentración, la fluidez verbal y la memoria reciente de trabajo son alteraciones habituales en formas remitentes recurrentes, cabría decir que son mucho más frecuentes en las formas secundarias progresivas estando alteradas en casi todos los pacientes de nuestro grupo de estudio, posiblemente debido a la bradifrenia que conlleva la enfermedad. En este punto, nos gustaría llamar la atención sobre un aspecto diferencial obtenido en nuestro grupo de estudio, el de la frecuente afectación de la percepción visuoespacial. Este aspecto, el de la alteración de la información visuoespacial, ya había sido apuntado por Gaudino et al [11] como una disfunción frecuente en formas progresivas de EM. Más tarde, Haase et al [24] la proponen en su trabajo co-

mo un posible marcador de afectación cerebral difusa y, por lo tanto, de progresión, sin que esta observación fuese corroborada por otros grupos de investigación. Probablemente, la interrupción de estructuras corticosubcorticales en relación con la acumulación de daño neuroaxonal a lo largo de la evolución de la enfermedad podría explicar la alteración de la función integradora de la información visual y espacial en pacientes con formas progresivas, lo que daría a la disfunción visuoespacial valor diagnóstico de progresión. Estudios con muestras mayores son necesarios para corroborar estos resultados aún preliminares.

En último lugar, hemos obtenido que la presencia de deterioro cognitivo en pacientes con EMSP no dependió de la edad

o del grado de discapacidad funcional, sino que sólo se correlacionó con el tiempo de evolución de la EM, y más concretamente, con el tiempo de la fase de progresión [25,26]. La presencia de disfunción cognitiva no se modificó en función del tiempo de tratamiento con interferón.

En consecuencia, nuestros resultados apoyan dos conclusiones importantes: que el deterioro cognitivo es un fenómeno frecuente en pacientes con EM que estamos obligados a evaluar y tratar, y que el deterioro cognitivo en la EM depende casi exclusivamente del tiempo de evolución, y es mayor en pacientes con formas progresivas, lo que le otorga valor pronóstico.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-91.
- Brassington JC, Marsh NV. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev* 1998; 8: 43-77.
- Karlinska I, Selmaj K. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol* 2005; 39: 125-33.
- Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2002;16: 445-55.
- DeSousa EA, Albert RH, Kalman B. Cognitive impairments in multiple sclerosis: a review. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2002; 17: 23-9.
- Piras MR, Magnano I, Canu ED, Paulus KS, Satta WM, Soddu A, et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 878-85.
- De Sonneville LMJ, Boringa JB, Reuling IEW, Lazaron RHC, Ader HJ, Polman CH. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2002; 40: 1751-65.
- Kraus JA, Schutze C, Brokate B, Kroger B, Schwendemann G, Hildebrandt H. Discriminant analysis of the cognitive performance profile of MS patients differentiates their clinical course. *J Neurol* 2005; 252: 808-13.
- Foong J, Rozewicz L, Chong WK, Thompons AJ, Miller DH. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2000; 247: 97-101.
- Wachowius U, Talley M, Silver N, Heinze HJ, Sailer M. Cognitive impairment in primary and secondary progressive sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005; 27: 65-77.
- Gaudino EA, Chiaravalloti NP, DeLuca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 32-44.
- Zakzanis KK. Distinct neuro-cognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Arch Clin Neuropsychol* 2000; 15: 115-36.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-10.
- Kutzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
- Rao SM. Cognitive Function Study Group, National Multiple Sclerosis Society. A manual for the brief repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis. New York: National MS Society; 1990.
- Filippi M, Tortorella C, Rovaris M, Bozzali M, Possa F, Sormani MP, et al. Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 157-61.
- Bever CT, Grattan L, Panitch HS. The brief repeatable battery of neuropsychological tests for multiple sclerosis: a preliminary serial study. *Multiple Sclerosis* 1995; 1: 165-9.
- Olivares T, Nieto A, Sanchez MP, Wollmann T, Hernández MA, Barroso J. Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 191-7.
- 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.
- Huijbregts SC, Kalkers NF, De Sonneville LM, De Groot V, Reuling IE, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 2004; 63: 335-9.
- Pelosi L, Geesken JM, Holly M, Hayward M, Blumhardt LD. Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain* 1997; 120: 2039-58.
- Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 443-66.
- Haase CG, Tinnefeld M, Lienemann M, Ganz RE, Faustmann PM. Depression and cognitive impairment in disability-free early multiple sclerosis. *Behav Neurol* 2003; 14: 39-45.
- 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.
- Lynch S, Parmenter B, Denney DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 4: 469-76.

#### COMPROMISE OF THE COGNITIVE FUNCTIONS IN PROGRESSIVE SECONDARY MULTIPLE SCLEROSIS

**Summary.** Aim. To define the patterns of cognitive impairment in a homogeneous group of secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) patients. Patients and methods. Forty-two SPMS patients were included with a similar degree of disability; all had been treated with interferon beta-1b for a minimum of 3 months. They voluntarily complemented a battery of 10 neuropsychological tests selected for this study, distributed in two sessions of one hour. In addition, the emotional state was evaluated with the Beck Depression Inventory and the Hamilton Anxiety Scale. We considered cognitive impairment as more than two tests altered, according with previously reported studies. Results. 73.8% of patients were women; mean age was 45 years (range: 25-62); mean EDSS was 5.4 (range: 3.0-7.5); mean evolution time was 34.5 months (range: 24-80); mean treatment duration was 13.5 months (range: 3-38). Cognitive impairment was present in 78.5% of patients. The most frequently impaired functions were: attentional capacity, visuospatial perception, verbal fluency, short-term and long-term logic memory and abstract reasoning. The presence of cognitive impairment was related to the time of evolution of the disease ( $r = 0.31$ ;  $p < 0.05$ ) but not with the age, the degree of disability or the treatment duration. Conclusion. Cognitive impairment in the SPMS patients is a frequent finding, being the alteration in the speed for the acquisition and processing of new information, and the abstract reasoning the most frequent and severe altered functions. The also frequent impairment of visuospatial information was a differential finding in our study that could contribute to diagnosis of clinical progression. [REV NEUROL 2008; 46: 664-6] **Key words.** Cognitive impairment. Diagnosis. Multiple sclerosis. Neuropsychological. Progression. Secondary progressive MS.