

REVISIONES

Deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple

Cognitive deterioration in multiple sclerosis

P. de Castro¹, A. Aranguren², E. Arteché², M. Otano³

RESUMEN

Entre la variada sintomatología de la esclerosis múltiple, se encuentra la alteración de funciones superiores (déficit cognitivo), que repercute considerablemente en la calidad de vida de los pacientes.

Las antiguas descripciones de la enfermedad raramente diferencian la afectación cognitiva de la categoría más general de "síntomas mentales", que engloba también a un amplio rango de trastornos afectivos. Hacia 1960 empiezan a utilizarse los tests neuropsicológicos, y es a partir de los años 70 cuando se logra distinguir claramente entre el deterioro de funciones superiores y los aspectos psicoafectivos en la enfermedad.

El patrón del deterioro cognitivo en los pacientes con esclerosis múltiple no es uniforme. En las fases iniciales de la enfermedad es, en general, leve y de comienzo insidioso, aunque la variabilidad interindividual es amplia, dependiendo de las alteraciones anatomopatológicas predominantes en las lesiones y de su número y localización. En los casos más graves, se puede incluir dentro del discutido término de la demencia subcortical, con enlentecimiento intelectual, problemas de atención, alteraciones del razonamiento abstracto, fallos en la resolución de problemas y disfunción de la memoria.

Es una complicación casi invariable de las etapas avanzadas de la enfermedad, ya que las lesiones caracterizadas por la pérdida axonal afectan a amplias zonas de sustancia blanca, lo que determina la desaferentización de varias áreas corticales de asociación.

No parece existir correlación entre el deterioro cognitivo y las variables de la enfermedad consideradas de modo independiente, como los datos demográficos, el curso clínico, alteraciones del humor, consumo de medicación o fatiga. Aunque evidentemente las formas secundariamente progresivas con mayor duración de la enfermedad y acúmulo de carga lesional son las que presentan mayor deterioro.

Las actuales técnicas de neuroimagen han podido demostrar una correlación del deterioro cognitivo con la existencia de aumento del tamaño ventricular, lesiones periventriculares y atrofia del cuerpo calloso.

Palabras clave. Deterioro cognitivo. Esclerosis múltiple.

ABSTRACT

Amongst the varied symptomatology of multiple sclerosis is to be found the alteration of higher functions (cognitive deficit), which has considerable repercussions on the quality of life of patients.

The old descriptions of the disease rarely differentiate cognitive affectation from the more general category of "mental symptoms", which also includes a broad range of affective disorders. Towards 1960 neuropsychological tests began to be employed, and it was from the 1970s onwards that a clear distinction was drawn between deterioration of the higher functions and psycho-affective aspects in the disease.

The pattern of cognitive deterioration in patients with multiple sclerosis is not uniform. During the initial phases of the disease it is, in general, light and it has an insidious start, although inter-individual variability is wide, depending on the predominant pathological alterations in the lesions and on their number and localisation. In more severe cases, it is possible to include within the debatable term of subcortical dementia, intellectual slowness, problems of attention, alterations in abstract reasoning, shortcomings in the resolution of problems and memory dysfunction.

It is an almost invariable complication of the advanced stages of the disease, since the lesions characterised by axonal loss affect broad areas of white matter, which determines the deafferentation of several areas of cortical association.

There does not appear to be any correlation between cognitive deterioration and the variables of the disease considered in an independent way, such as demographic data, clinical course, alterations of mood, consumption of medicines or fatigue. Although, evidently, the disease's progressive secondary forms of greater duration and the accumulation of lesions are what present the greatest deterioration.

With present-day techniques of neuroimaging it has been possible to show a correlation between cognitive deterioration and the existence of an increase in ventricular size, periventricular lesions and atrophy of the callous body.

Key words. Cognitive deterioration. Multiple sclerosis.

ANALES Sis San Navarra 2002; 25 (2): 167-178.

1. Departamento de Neurología. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona.
2. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.
3. Centro de Consultas Príncipe de Viana. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Pamplona.

Aceptado para su publicación el 22 de abril de 2002.

Correspondencia

Purificación de Castro
Dpto. de Neurología
Clínica Universitaria de Navarra
Avda. Pío XII, 36
31008 Pamplona
Tfno. 948 255400
Fax 948 172294
E-mail: pdecastro@unav.es

INTRODUCCIÓN

Entre la variada sintomatología de la esclerosis múltiple (EM) se encuentra la alteración de funciones superiores (déficit cognitivo), que repercute en aspectos vitales tan importantes como el trabajo o las relaciones familiares y sociales, interfiriendo considerablemente en la calidad de vida de los pacientes. Esta alteración se conocía ya desde las primeras descripciones de Vulpian y Charcot¹, quienes en 1868 escribieron: “hay una notable disminución de la memoria; los conceptos se forman lentamente; las facultades intelectuales y emocionales están alteradas”.

El primer estudio de prevalencia de deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple data de 1929, año en que Ombredane² dedica su tesis doctoral a este tema, encontrando una prevalencia global del 72%, y en el 12% de los enfermos una demencia franca.

Sin embargo, las sucesivas descripciones de la enfermedad, raramente diferencian la afectación cognitiva de la categoría más general de “síntomas mentales”, que engloban también a un amplio rango de trastornos afectivos. Hacia 1960 empiezan a aplicarse instrumentos adecuados de medida (tests neuropsicológicos), en series cortas de pacientes y es a partir de los años 70, cuando se aprecia una mejor comprensión del problema y se empieza a distinguir claramente entre el deterioro de funciones superiores y los aspectos psicoafectivos en la enfermedad. Hacia 1980 se intenta ya la correlación entre los déficit detectados por los tests y las áreas lesionadas, visibles en las pruebas de neuroimagen³.

El patrón del deterioro cognitivo en los pacientes con EM no es uniforme. En las fases iniciales de la enfermedad es, en general, leve y de comienzo insidioso, aunque la variabilidad interindividual es amplia, dependiendo de las alteraciones anatomopatológicas predominantes en las lesiones y de su número y localización. En los casos más graves, se puede incluir dentro del discutido término de la demencia subcortical^{4,6}, con enlentecimiento intelectual, problemas de atención, alteraciones del razonamiento abstracto, fallos en la

resolución de problemas y disfunción de la memoria⁷. Algunos autores destacan que se trata de una complicación casi invariable de las etapas avanzadas de la enfermedad⁸. En estas fases, las lesiones caracterizadas por la pérdida axonal, afectan a amplias zonas de sustancia blanca, lo que determina la desaferentización entre varias áreas corticales de asociación así como entre áreas corticales y subcorticales.

La frecuencia se estima entre el 45-65%⁹ según las distintas series, siendo grave en un 6-10%¹⁰. La variación entre estas cifras parece obedecer a diferencias metodológicas entre los estudios, según se utilicen diversas muestras, poblacionales u hospitalarias. El deterioro leve que, como ya se ha mencionado, aparece incluso en fases iniciales o formas benignas de la enfermedad¹¹, pasa inadvertido en muchas ocasiones, salvo que se busque específicamente, debido a varios factores fundamentales: el primero es que puede quedar enmascarado por las limitaciones derivadas de la incapacidad física y las alteraciones del estado de ánimo; otro que la función del lenguaje permanece relativamente intacta, lo que se interpreta como indicador de que las funciones superiores permanecen conservadas en general, y finalmente que el examen clínico rutinario del estado mental, el Minimental de Folstein (MMSE)¹² subestima el deterioro cognitivo leve¹³.

VALORACIÓN DE LOS DÉFICIT

Muchos han sido hasta ahora los intentos de diseñar una batería de Tests neuropsicológicos (TNP), que ponga de manifiesto los posibles déficit en un corto espacio de tiempo, evitando de este modo que resulten interferidos por la fatiga propia de la enfermedad, y que pueda ser asimismo realizada por pacientes con importantes discapacidades físicas^{14,15}. Levin¹⁶ describe una serie de criterios para seleccionar los tests, entre los que incluye la fiabilidad (veracidad de los resultados), la validez, la sensibilidad, la especificidad, la brevedad y la disponibilidad. Los tests deben incidir en todos los rasgos neuropsicológicos que pueden estar alterados en la enfermedad por lo que además del

“screening” elemental de demencia, y la valoración de la integridad del lenguaje, deben explorar la memoria con subtests para valorar los distintos subtipos, la capacidad de aprendizaje y la velocidad psicomotora entre otros. Así mismo, es conveniente realizar escalas de valoración de alteraciones emocionales para evitar, en caso de que estén presentes, el sesgo que pueden producir en los resultados de los TNP.

En el estudio de Vicens¹⁴ se seleccionó la batería de tests sobre la base de poder realizarse en un tiempo máximo de 30 minutos. Las pruebas consistieron en un screening elemental de demencia con el MMSE¹², la evaluación de la capacidad de aprendizaje y velocidad psicomotora con el test de clave de números (*Symbol Digit Modalities*, SDM)¹⁷, la valoración de la memoria de dígitos, de imágenes, de relato y de asociación de palabras con el test de memoria de Wechsler (WMS)^{18,19}, y la apreciación de la integridad del lenguaje con el test de vocabulario de Boston (BNT)²⁰ (Tabla 1). Aunque la fatiga es uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes con EM, siendo más frecuente e intensa en pacientes con mayor discapacidad física²¹, en la serie estudiada no alteró en ningún caso la realización de las pruebas.

Sobre la base de lo dicho, para el estudio de funciones superiores en la esclerosis múltiple, resulta útil la batería de Rao^{4,22} “*Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRB-N)*” (Tabla 2). Esta consiste en administrar los siguientes tests: *Selecti-*

ve Reminding Test, *10/36 Spatial Recall Test*, *Symbol Digit Modalities Test (SDMT)*, *Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)* y *Word List Generation Test Association*^{17,22-25}, que miden la memoria reciente y tardía verbal, memoria inmediata y tardía espacial, atención compleja, concentración y rapidez en la búsqueda visual y memoria de trabajo o *working memory* y atención-sostenida y fluidez verbal asociativa. La batería puede administrarse en unos 20 minutos y existen de la misma 15 formas diferentes con impresos alternativos, lo que permite su realización repetida a lo largo de la evolución del paciente sin que interfiera en su ejecución el efecto “aprendizaje”.

En los últimos años se ha introducido el “*Multiple Sclerosis functional composite*”²⁶ como alternativa a las escalas clínicas en uso, que incluye la valoración de la función cognitiva con la versión modificada⁴ del PASAT (3 seg). La acogida está siendo favorable en las unidades de investigación en EM, y empiezan a aparecer los primeros estudios críticos²⁷, por lo que en los próximos años es de esperar que aumente de modo considerable el conocimiento de las alteraciones neuropsicológicas en EM.

PATRÓN DEL DETERIORO

La historia natural del deterioro cognitivo todavía no se conoce en profundidad. Vicens¹⁴ estudió una muestra de 50 pacientes con EM “clínicamente definida”, según los criterios de Poser, y 50 controles sanos en correspondencia con el sexo, edad y

Tabla 1 Resultado de los TNP. Diferencias entre pacientes y controles.

Test	Pacientes (n=50)	Controles (n=50)	p
MMSE	27(3)	29(1)	<0,001
SDMT	39(16)	63(6)	<0,001
BNT	52(6)	59(1)	<0,001
WMS	93(8)	113(14)	<0,001
IV	7(3)	14(2)	<0,001
V	9(2)	11(2)	<0,05
VI	10(3)	13(1)	<0,001
VII	10(4)	16(3)	<0,001

Las cifras vienen expresadas como media (DE). MMSE: minimal de Folstein. SDM: clave de números. BNT: vocabulario de Boston. WMS: memoria de Wechsler. IV: memoria de relato. V: memoria de dígitos. VI: memoria visual. VII: memoria de asociación.

Tabla 2. Test neuropsicológicos utilizados.

1. Minimental de Folstein (MMSE)	Screening de demencia.
2. Test de la clave de números (SDMT)	Capacidad de aprendizaje y velocidad psicomotora.
3. Test de memoria de Wechsler (WMS)	Memoria de dígitos, imágenes, relato y asociación de palabras.
4. Test de vocabulario de Boston (BNT)	Integridad del lenguaje.

nivel cultural de los pacientes (Tabla 3). Los resultados del estudio pusieron de manifiesto una mayor dificultad para la atención-concentración que llevó a resultados significativamente inferiores en las pruebas de memoria para todos los pacientes con EM respecto a los controles. La ejecución de las pruebas resultó más defectuosa en los pacientes que tenían mayor tiempo de evolución y un grado importante de incapacidad y en los que correspondían a formas secundariamente progresivas (Tabla 4).

Tabla 3. Características de los pacientes estudiados.

	Pacientes (n=50)
Sexo	32M, 18V
Edad	35 (17-65) años
T. de evolución	9 (1-20) años
EDSS	3,5 (0-7,5)
Curso	28 B, 22 B-P

M: mujer; V: varón; B: brotes; B-P: secundariamente progresivo. Las cifras vienen expresadas como medias y entre paréntesis el rango.

Tabla 4. Funciones cognitivas alteradas en la EM.

<ul style="list-style-type: none"> • Atención. • Fluencia verbal. • Razonamiento abstracto. • Percepción visoespacial. • Resolución de problemas y formación de conceptos. • Memoria de trabajo. • Velocidad de procesamiento de los datos.
--

Estos resultados concuerdan con la opinión generalizada de que las funciones cognitivas más frecuentemente afectadas en la esclerosis múltiple son: la atención mantenida²⁸, la fluidez verbal^{3,4}, el razonamiento abstracto¹, la percepción visoespacial⁴, la resolución de problemas y la formación de conceptos^{28,29}. La memoria no está afectada en lo que se refiere a la capacidad de codificación y almacenamiento de los datos a lo largo del tiempo, sino que la alteración es secundaria a problemas en el aprendizaje³⁰, cuya causa puede ser la atención defectuosa³¹, y a problemas en la fase de recuperación de la información^{32,33}.

No obstante, también en lo que se refiere a la memoria hay estudios con resultados discrepantes en cuanto al sustrato de la alteración: Franklin y col²⁸ encontraron una alteración en la memoria inmediata, mientras que Rao y col la encontraron en la memoria a largo plazo³³ y en la reciente⁴. Grant y col³⁴ encontraron alteraciones en el aprendizaje y en la memoria a corto y largo plazo, afectando tanto a las capacidades verbales como a las no verbales (Tabla 5). Pelosi y col³⁵ han encontrado, estudiando a un grupo de 24 pacientes de EM y 24 sujetos control, disfunción subclínica en la memoria a corto plazo tipo memoria de trabajo o “*working memory*” en los pacientes en un estadio inicial de la enfermedad previo al desarrollo de síntomas clínicos de deterioro cognitivo. El defecto, en este estadio inicial de la enfermedad, parece restringido a los procesos involucrados en la formación y el reconocimiento o “*retrieval*” de los recuerdos.

Comi y Martinelli⁸ distinguen tres tipos de déficit cognitivo en cuanto a clínica y evolución. La forma más frecuente en fases avanzadas de la enfermedad es la demencia subcortical de curso insidioso. Déficit

Tabla 5. Batería abreviada.

SRT	Memoria reciente y tardía verbal.
10/36 SRT	Memoria reciente y tardía espacial.
SDMT	Atención-concentración. Rapidez en búsqueda visual.
PASAT	Atención sostenida. Memoria de trabajo.
W L T	Fluencia de asociación verbal.

SRT: Story Recall Test, 10/36 SRT: Spatial Recall Test, SDMT, modalidades de dígitos simbólicos, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Task, WLT: Word List Generation Test.

cognitivos aislados o específicos, como déficit de memoria, afasia, apraxia, agnosia, pérdida de concentración, disminución de la atención, cambios de comportamiento y modificaciones de la personalidad, en general son infrecuentes, aunque pueden ser síntomas iniciales de la enfermedad, lo que dificulta el diagnóstico. Suelen ser transitorios y van seguidos de una recuperación completa o casi completa¹³. En algunos pacientes, generalmente muy jóvenes con numerosas lesiones activas en la RM, puede verse una demencia aguda reversible.

Recientemente⁹, se ha valorado en 18 pacientes con esclerosis múltiple, una batería de tests neuropsicológicos al inicio y después de un año de tratamiento con interferón. Los datos apuntan a que el tratamiento pueda enlentecer la afectación cognitiva.

CORRELACIÓN CON OTRAS VARIABLES DE LA ENFERMEDAD

Aunque algunos autores han encontrado asociación con la discapacidad física –siendo mayor el grado de disfunción en los pacientes con demencia^{4,36}–, otros, sin embargo, discrepan no encontrando dicha asociación^{37,38}. Algunos señalan, incluso, que la disfunción cognitiva puede ser bastante más grave que cualquier otro síntoma neurológico, pudiendo detectarse grandes alteraciones neuropsicológicas en pacientes no limitados físicamente²⁸.

La mayoría de investigadores están de acuerdo en que la disfunción cognitiva correlaciona pobremente con la discapacidad global, medida con la Escala de Estado de Discapacidad Ampliada de Kurtzke (EDSS)³⁹. La disociación es más evidente en pacientes con EM primariamente pro-

gresiva, los cuales suelen tener normalmente intacta la actividad mental, a pesar de presentar una discapacidad física severa. Comi y col⁴⁰ compararon dos grupos de pacientes con EM progresiva primaria y secundaria. El 53% de pacientes con EM secundaria progresiva tenían déficit cognitivo, frente al 7% de las primarias progresivas. En el mismo estudio, la carga lesional global y regional por RM, para la mayoría de los lóbulos cerebrales era significativamente más alta en el grupo de EM progresiva secundaria.

También se ha intentado correlacionar el deterioro cognitivo de estos pacientes con otros factores, como los datos demográficos (edad, sexo, cociente intelectual y nivel cultural), la duración de la enfermedad, el curso clínico, alteraciones del humor, el consumo de medicación o la fatiga, sin encontrarse asociación significativa entre ellos.

Feinstein y col⁴¹ realizaron un seguimiento durante 4 años y medio a 35 pacientes con lesiones clínicas únicas similares a las de la EM (neuritis óptica, lesión en tronco cerebral o lesión medular) valorando la RM cerebral y una serie de tests cognitivos y psiquiátricos iniciales y al final del período de seguimiento. Compararon la RM con la realizada a 30 sujetos control sanos. De los 35 pacientes, 19 (54%) evolucionaron a una EM clínicamente definida, quedando 16 (46%) con una única lesión. Encontraron mayores alteraciones en los pacientes con EM, en el recuerdo inmediato de una historia y a los 30 minutos, en el PALT (*Paired-Associate Learning Test*)⁴², en la atención auditiva, en el subtest de depresión del HAD (Escala de Ansiedad y Depresión en el Hospital)⁴³ y en el SSSI (*Social Stress and Support Interview*)⁴⁴, aunque únicamente las diferencias

resultaron significativas en las formas progresivas de EM con mayor número de lesiones en RM y alteración de la atención auditiva, así como en general el total de lesión en RM con la alteración en la memoria visual.

Kujala y col³⁸ comprobaron un deterioro progresivo en un seguimiento durante tres años en aquellos pacientes de EM en los que se habían detectado alteraciones en los tests neuropsicológicos en una primera evaluación basal. En los pacientes basalmente no afectados las puntuaciones permanecieron estables a lo largo del tiempo.

En algunos pacientes, y coincidiendo con los déficits neuropsicológicos, pueden aparecer alteraciones en la esfera emocional. Las más frecuentes son: un cuadro de euforia que contrasta con la severidad de la incapacidad física, sintomatología depresiva e inestabilidad emocional con incontinencia, que se ha correlacionado hasta en un 60% con el déficit intelectual¹¹. La depresión es muy frecuente en los pacientes con EM, afectando aproximadamente al 35%^{15,35}; la coexistencia de depresión y déficit cognitivo puede ser una coincidencia y no una relación causal, ya que el patrón del deterioro cognitivo en la EM es diferente del que presentan los deprimidos, y, además, el tratamiento de la depresión debería en ese caso conducir también a la mejoría del déficit cognitivo.

CORRELACIÓN ENTRE EL DETERIORO COGNITIVO Y LAS LESIONES DETECTADAS POR RESONANCIA MAGNÉTICA

Se ha intentado correlacionar las diversas lesiones que produce la enfermedad, visualizadas y medidas mediante la RM cerebral, con el déficit de las diferentes funciones intelectuales. También en este aspecto los resultados distan mucho de ser concluyentes. Diversos trabajos coinciden en describir imágenes supratentoriales sin correlación clínica. La correlación RM-anatomía tampoco es exacta; se citan imágenes patológicas en la RM que no se acompañan de alteración anatomopatológica, y fallos en la sensibilidad de la RM en

detectar lesiones posteriormente documentadas en autopsias⁴⁵.

Las lesiones periventriculares, la ventriculomegalia y las lesiones o atrofia del cuerpo calloso son los hallazgos más frecuentes a nivel cerebral en los pacientes con EM³³. El aumento del tamaño ventricular, el grado de desmielinización periventricular y la atrofia del cuerpo calloso se han correlacionado con la alteración cognitiva; las lesiones periventriculares y frontales se consideran las principales causantes, debido a la desconexión corticosubcortical o corticocortical que producen¹³. Las lesiones en áreas subcorticales parecen tener mayor repercusión al interrumpir las largas conexiones intrahemisféricas entre las áreas asociativas. A pesar de esto, la correlación entre los hallazgos en RM y el deterioro cognitivo no es estricta, debido probablemente a la existencia de alteraciones anatomopatológicas que afectan al cerebro y son todavía indetectables con las técnicas convencionales de RM⁸. Así pues, actualmente no es posible deducir el grado de deterioro cognitivo por el simple examen de la imagen cerebral, ya que es posible encontrar pacientes cuyo deterioro es mayor que el que podría esperarse por las lesiones presentes en la RM, así como encontrarse lesiones en la RM sin correlato clínico, clínicamente silentes, como las encontradas por Jacobs⁴⁶ en su estudio.

Rao y col³³ correlacionaron los datos obtenidos mediante la realización de una batería de TNP y una RM cerebral en 53 pacientes con EM. Cuantificaron semiautomáticamente tres variables en la RM: el área total de lesión (ATL), la relación entre el volumen ventricular y el del cerebro (RVC), y el tamaño del cuerpo calloso (TCC). Tras el análisis estadístico encontraron que el ATL era un buen predictor del deterioro cognitivo, especialmente para medidas de memoria reciente, razonamiento abstracto, lenguaje y resolución de problemas visuoespaciales. El TCC se correlacionó con la realización de los tests en las medidas de rapidez de procesamiento mental y rapidez de solución de problemas, mientras que la RVC no se encontró como predictor independiente en ningún ítem.

Damian y col⁴⁷ estudiaron la influencia del patrón de distribución de las lesiones de sustancia blanca así como su tamaño analizando los resultados obtenidos mediante la realización de una RM cerebral y TNP en dos grupos de pacientes, uno de 22 pacientes con distrofia miotónica, con un patrón de lesiones subcorticales, y otro de 39 pacientes con EM, con un patrón de lesiones periventriculares. Comparando ambos concluyeron que las lesiones inmediatamente subyacentes a la corteza parecen causar los déficit cognitivos, subrayando la importancia de la localización de las lesiones en la sustancia blanca.

Foong y col⁴⁸ en un estudio realizado a 13 pacientes con EM durante un brote clínico y 6 semanas después, mediante la realización de una batería de TNP, la HAD³² y una RM cerebral con gadolinio, encontraron cierta relación entre la captación de gadolinio y los cambios en la puntuación de las pruebas de atención, no así en las de memoria, que permanecía estable. Plantearon una hipótesis: la memoria se vería afectada en los pacientes con EM por alteraciones neuropatológicas, como la pérdida axonal y de la mielina, mientras que la alteración de la atención estaría en relación con cambios inflamatorios transitorios. Los autores reconocen la limitación de las conclusiones del estudio por el escaso número de pacientes incluidos.

Porcel y col⁴⁹ presentaron un estudio en el que sometieron a 21 pacientes de EM y 21 controles sanos pareados por edad, sexo y años de educación a una RM cerebral con una cuantificación semiautomática del cuerpo caloso, dividiéndolo en 7 regiones concretas (rostrum, rodilla, parte rostral, anterior y posterior del cuerpo medio, istmo y esplenio). Once pacientes (52,4%) presentaron deterioro cognitivo, existiendo una correlación significativa entre éste y el área del cuerpo medio (anterior y posterior) del cuerpo caloso.

Dado que en los casos de demencia aguda, la mejoría de las funciones superiores se asocia a una reducción significativa de las lesiones activas, hay que considerar el papel patogénico de la inflamación en los cambios cognitivos. El edema, la inflamación, la desmielinización y la pérdida

axonal son indistinguibles usando las técnicas convencionales de RM. Una combinación variable de estos procesos puede estar presente en una misma lesión de EM. La degeneración axonal produce la pérdida permanente de la función, mientras que la desmielinización focal o multifocal produce una disfunción temporal debido a bloqueos completos o parciales e la conducción. La misma inflamación puede determinar cambios en la excitabilidad de la membrana en los nodos de Ranvier, lo que puede provocar una interrupción de la conducción.

APLICACIÓN DE LAS NUEVAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN

Las lesiones de EM pueden caracterizarse mejor anatomopatológicamente, en vivo, mediante técnicas modernas, no convencionales de RM, como la Transferencia de Magnetización, la Difusión magnética, la Fracción cerebral parenquimatosa, la Espectroscopía, la medición del N-acetylaspartato (NAA) cerebral total o la secuencia T1 amplificada con gadolinio.

Pan y col⁵⁰, usando espectroscopia cuantitativa en RM encontraron correlación entre los tests practicados (funciones de hemisferio derecho e izquierdo) y los niveles de NAA, en regiones periventriculares derecha e izquierda respectivamente.

Pozzilli y col⁵¹ correlacionaron los datos obtenidos en 17 pacientes con EM de curso recurrente-remitente mediante la realización de TNP para medir la fluencia verbal, la nominación y la memoria, una RM cerebral y una SPECT (*Single Photon Emission Computerized Tomography*) cerebral con tecnecio 99m HMPAO. Encontraron en la RM como medidas más sensibles para seleccionar a los pacientes con mayor deterioro intelectual: la carga de lesión periventricular, la carga de lesiones confluentes y la anchura del tercer ventrículo. En la SPECT se encontró una significativa reducción de la actividad en los lóbulos frontales y en el lóbulo temporal izquierdo en los pacientes. Asimismo, se encontró una relación entre la alteración del metabolismo en el lóbulo temporal izquierdo y los déficit en fluidez y memoria verbales.

Brooks y col⁵² midieron mediante PET (*Positron Emission Computerized Tomography*) la utilización regional cerebral de oxígeno, la extracción de oxígeno, el flujo sanguíneo y el volumen sanguíneo en 15 pacientes con EM en remisión clínica. Encontraron una disminución significativa en la utilización cerebral de oxígeno y en el flujo sanguíneo en la sustancia blanca y en la sustancia gris cortical en los pacientes con EM respecto al grupo control, sin evidencia de isquemia cerebral. No encontraron correlación entre la utilización regional cerebral de oxígeno y la severidad de la disfunción motora o la duración de la enfermedad. Los niveles más bajos en la utilización de oxígeno se vieron en los pacientes con atrofia cerebral y con afectación cognitiva

En otro estudio, Pozzilli y col⁵³ correlacionaron la rotura de la barrera hematoencefálica con la actividad clínica de la enfermedad. Estudiaron a 15 pacientes con EM en distintas fases clínicas de la enfermedad mediante la realización de una TAC con contraste y una PET 68-Ga-EDTA. La conclusión del trabajo fue que la PET añade información cuantitativa a la morfológica obtenida mediante las pruebas de neuroimagen, dato que puede ser útil para evaluar el efecto de los diversos tratamientos en los momentos de exacerbación de la enfermedad.

De nuevo Pozzilli y col⁵⁴, profundizando en los hallazgos previos encontrados en el estudio con SPECT realizado en 1991, y dado que la atrofia del cuerpo caloso ha demostrado ser indicadora de alteración cognitiva en pacientes con EM, realizaron un estudio en 16 pacientes con EM de curso en brotes, en remisión clínica, 8 de ellos con atrofia de cuerpo caloso detectada en RM cerebral y 8 sin ella, así como 10 sujetos controles. A todos ellos se les realizó una RM cerebral midiendo el área total de lesión y el tamaño del cuerpo caloso, así como una PET, con medición del CMRGlu en 5 áreas anatómicas: frontal de asociación, motora, temporal de asociación, parietal de asociación y occipital. Para cada región anatómica se realizó un índice de asimetría. Se encontró una asociación significativa entre la atrofia del cuerpo caloso y el deterioro de funciones

cognitivas relacionadas con el hemisferio izquierdo, como la inteligencia y fluencia verbales. Concluyeron que las variaciones en la morfología del cuerpo caloso en los pacientes con EM están en relación con el metabolismo y las funciones cognitivas del hemisferio izquierdo.

Blinkenberg y col⁵⁵, encontraron en 23 pacientes con esclerosis múltiple clínicamente definida la correlación entre el metabolismo cerebral medido con PET, el área lesional en T2 en resonancia magnética y la afectación cognitiva.

APLICACIÓN DE LOS ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS

Diversos han sido también los estudios que han intentado correlacionar la presencia de alteraciones en la P 300 con otras variables de la enfermedad en pacientes con EM. La onda P300 es un componente positivo de larga latencia que está relacionado con las funciones cognitivas, la amplitud con la atención y la latencia con la capacidad de procesamiento de la información. En todos ellos⁵⁶⁻⁶⁰ se encontró un aumento de la latencia y una disminución de la amplitud de la P300 en los pacientes con respecto a los controles sanos. En el estudio de Giesser y col⁵⁶ se encontró un aumento de la latencia en pacientes con EM y demencia con respecto a otro grupo con EM no demente. El aumento de latencia fue proporcional a la alteración en la memoria y el aprendizaje. En el de Triantafyllou y col⁵⁹ se encontró correlación entre las alteraciones en la P300 y la discapacidad medida por la EDSS y sugieren relación entre el deterioro cognitivo y la alteración en la P300. En el de Casanova-González y col⁶⁰ también se observa correlación entre las alteraciones de la P300 y la función cognitiva (la amplitud con la atención y la latencia con la habilidad para procesar la información).

Es bien conocida la dificultad de distinguir, en ocasiones, entre pacientes con auténtico deterioro cognitivo y pacientes deprimidos que no colaboran en la realización de los tests, máxime en enfermedades como la EM en la que con gran frecuencia los pacientes presentan ambos problemas, deterioro y depresión. Tal como recoge el

trabajo de Sara⁶¹, las alteraciones en la P300 permiten distinguir unos pacientes de otros, ya que no están presentes en los pacientes deprimidos.

IMPACTO EN LA VIDA DIARIA

En el seguimiento de las enfermedades crónicas resulta imprescindible tanto la objetivación de los déficits, mediante el diseño de escalas específicas, como los índices de calidad de vida que permiten conocer la valoración subjetiva del paciente o los cuidadores, sobre la evolución de la enfermedad y la respuesta a los distintos tratamientos.

El impacto del déficit cognitivo en la vida diaria de los pacientes de EM es muy variable. Vicens y col¹³ encontraron como causa más frecuente de inactividad laboral la limitación física, no siendo los déficits intelectuales suficientemente notables como para producirla por sí mismos. Franklin y col²⁸ vieron como 9 de 12 pacientes con EM con una mínima discapacidad física fueron incapaces de trabajar debido a su gran disfunción cognitiva. Otro estudio⁶² mostró que un grupo de pacientes con EM y disfunción cognitiva presentó una mayor dificultad para encontrar un empleo y disfrutar de actividades sociales o recreativas, y requirió una mayor asistencia personal que otro grupo similar con la misma discapacidad física y sin déficit cognitivo. En un reciente estudio longitudinal de 3 años de duración, Cutajan⁶³ encontró también una correlación entre el componente frontal de las funciones cognitivas, medidas por el test de Luria, y el empeoramiento de los índices de calidad de vida.

CONCLUSIÓN

Las funciones neuropsicológicas más afectadas en la EM son la atención mantenida, el razonamiento abstracto, la memoria, la fluencia verbal y la velocidad en el procesamiento de la información. El patrón del deterioro cognitivo no es uniforme, si bien en los casos más graves puede ser incluido dentro del término de la demencia subcortical. La historia natural del deterioro todavía no se conocía con profundidad y es muy posible que a partir

de la introducción del tratamiento con interferón se haya modificado.

No parece existir correlación entre el deterioro cognitivo de estos pacientes con variables de la enfermedad consideradas de modo independiente, como los datos demográficos (edad, sexo, cociente intelectual y nivel cultural), el curso clínico, alteraciones del humor, el consumo de medicación o la fatiga. Aunque evidentemente las formas secundariamente progresivas que suponen mayor duración de la enfermedad y acúmulo de carga lesional son las que presentan mayor deterioro.

Las actuales técnicas de neuroimagen han podido demostrar una correlación del deterioro cognitivo con la existencia de aumento del tamaño ventricular, lesiones periventriculares y atrofia del cuerpo caloso. La aparición de futuras técnicas más sensibles que las actuales permitirá en el futuro profundizar en la patogenia del deterioro cognitivo en la EM.

El avance en el estudio de los déficits permitirá además diseñar estrategias individualizadas de rehabilitación cognitiva que logren compensar los trastornos en las actividades de la vida diaria, mejorando considerablemente la calidad de vida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. CHARCOT JM. Lectures on the diseases of the nervous system delivered at La Salpêtrière. London. New Sydenham Society, 1877.
2. OMBREDANE A. Les troubles mentaux de la sclérose en plaques. Paris. PUF, 1929.
3. RICHARDSON JT, ROBINSON A, ROBINSON I. Cognition and multiple sclerosis: a historical analysis of medical perceptions. *J Hist Neurosci* 1997; 6: 302-319.
4. RAO SM, LEO GJ, BERNARDIN L, UNVERZAGT F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-691.
5. WHITEHOUSE PJ. The concept of subcortical and cortical dementia: another look. *Ann Neurol* 1986; 19: 1-6.
6. RON MA, FEINSTEIN A. Multiple sclerosis and the mind (editorial). *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992; 55: 1-3.

7. RAO SM, HAMMEKE TA, McQUILLEN MP, KHATRI BO, LLOYD D. Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984; 41: 625-631.
8. COMI G, MARTINELLI V. Alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple. Correlaciones metabólicas, neurofisiológicas y de imagen. *Cuadernos de esclerosis múltiple*, Dic 1998; 1: 12-22.
9. BARAK Y, ACHIRON A. Effect of Interferon-beta -1b on Cognitive Functions in Multiple Sclerosis. *Eur Neurol* 2002; 47: 11-14.
10. HALLIGAN FR, REZNIKOFF M, FRIEDMAN HP, LA ROCCA NG. Cognitive dysfunction and change in multiple sclerosis. *J Clin Psychol* 1988; 44: 540-548.
11. LYON-CAEN O, JOUVENT R, HAUSER S. Cognitive function in recent onset demyelinating diseases. *Arch Neurol* 1986; 43: 1138-1141.
12. FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, McHUGH PR. Minimal state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
13. VICENS A, DE CASTRO P. Funciones cognitivas en la esclerosis múltiple. Revisión bibliográfica (1980-1991). *Neurología* 1992; 7: 185-189.
14. VICENS A, IRIARTE J, DE CASTRO P, CASTEJÓN C, MARTÍNEZ-LAGE JM. Funciones cognitivas en la esclerosis múltiple. *Neurología* 1992; 7: 171-175.
15. PEYSER JM, RAO SM, LA ROCCA NG, KAPLAN E. Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1990; 47: 94-97.
16. LEVIN HS. A guide to clinical neuropsychological testing. *Arch Neurol* 1994; 51: 554-559.
17. SMITH AA. Symbol Digit Modalities manual. Los Angeles, California, Western Psychological Services, 1973.
18. WECHSLER DA. A standardized memory scale for clinical use. *J Psychol* 1945; 19: 87-95.
19. WECHSLER DA. Wechsler adult Intelligence Scale: Manual. Nueva York, Psychological corporation, 1955.
20. KAPLAN E, GOODGLASS H, WEINTRAUB S. Test de vocabulario de Boston. Madrid, España, Editorial Médica Panamericana, 1983.
21. IRIARTE J. La fatiga en la Esclerosis Múltiple. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra, 1994.
22. BORINGA JB, LAZERON RH, REULIBG IE, ADER HJ, PFENNINGS L, LINDEBOOM J et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler* 2001; 7: 263-267.
23. CAUGHLAN AK, HOLLOWES SE. The adult memory and information processing battery. Leeds, 1985.
24. GRONWALL DMA. Paced auditory serial addition task. A measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills* 1977; 44: 367-373.
25. BENTON AL, HAMSHER K DE S. Multilingual Aphasia Examination. Iowa City, IA: University of Iowa, 1976.
26. CUTTER GR, BAIER ML, RUDICK RA & Willoughby. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999; 122: 871-882.
27. FISK JD, ARCHIBALD CJ. Limitations of the Paced Auditory Serial Addition Test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7: 363-372.
28. FRANKLIN GM, NELSON LM, FILLEY CM, HEATON RK. Cognitive loss in multiple sclerosis. Case reports and review of the literature. *Arch Neurol* 1989; 46: 162-167.
29. HEATON RK, NELSON LM, THOMPSON DS, BURKS JS, FRANKLIN GM. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 1985; 53: 103-110.
30. VAN DEN BURG W, VAN ZOMEREN AH, MINDERHOUD JM, PRANGE AJA, MEIJER NSA. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis and mild physical disability. *Arch Neurol* 1987; 44: 494-501.
31. JENNEKENS-SCHINKEL A, LABOYRIE PM, LANSSEN JB, VAN DER VELDE EA. Cognition in patients with multiple sclerosis after four years. *J Neurol Sci* 1990; 99: 229-247.
32. LITVAN I, GRAFMAN J, VENDRELL P. Slowed information processing in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 281-285.
33. RAO SM, LEO GJ, HAUGHTON VM, ST. AUBIN-FAUBERT P, BERNARDIN L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology* 1989; 39: 161-166.
34. GRANT I, McDONALD N, TRIMPLE M. Neuropsychological impairment in early Multiple Sclerosis. En: K. Jensen: Mental disorders and cognitive deficits in Multiple Sclerosis. J Libbey. London, 1989.
35. PELOSI L, GRESKEN 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: 2039-2058.
36. GRANT I, McDONALD N, TRIMPLE M, SMITH E, REED R. Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1984; 47: 250-255.
 37. BEATTY WW, GOODKIN DE, HERTSGAARD D, MONSON N. Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1990; 47: 305-308.
 38. KUJALA P, PORTIN R, RUUTIAINEN J. The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain* 1997; 120: 289-297.
 39. KURTZKE JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
 40. COMI G, FILLIPI M, MARTINELLI V, CAMPI A, RODEGHER M, ALBERONI M et al. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1995; 132: 222-227.
 41. FEINSTEIN A, KARTSOUNIS LD, MILLER DH, YOUL BD, ROM MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow study. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1992; 55: 869-876.
 42. WARRINGTON EK, WEISKRANTZ L. Amnesia: a disconnection syndrome? *Neuropsychologia* 1982; 20: 233-248.
 43. ZIGMOND AS, SNAITH RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scand* 1983; 67: 361-370.
 44. JENKINS R, MANN AH, BELSEY E. Design and use of a short interview to assess social stress and support in research and clinical settings. *Soc Sci Med* 1981; 151: 195-203.
 45. DE CASTRO P, CARREÑO M, OTANO M. Esclerosis Múltiple (y II). *Siete días médicos* 1996; 292: 58-60.
 46. JACOBS I, KINKEL PR, KINKEL WR. Correlations of nuclear magnetic resonance imaging, computerized tomography and clinical profiles in MS. *Arch Neurol* 1986; 43: 452-454.
 47. DAMIAN MS, SCHILLING G, BACHMANN G, SIMON C, STÖPLER S. White matter lesions and cognitive deficits: relevance of lesion pattern? *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 4430-4436.
 48. FOONG J, ROZEWICZ L, QUAGHEBEUR G, THOMPSON AJ, MILLER DH, RON MA. Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 529-532.
 49. PORCEL J, BORRÁS C, BARRIOS M, ROVIRA A, TINTORÉ M, RÍO J et al. Análisis cuantitativo regional del área del cuerpo calloso por RM en esclerosis múltiple: asociación con el deterioro cognitivo. *Neurología* 1999; 14: 483 (abstract).
 50. PAN JW, KRUPP LB, ELKINS LE, COYLE PK. Cognitive dysfunction lateralizes with NAA in multiple sclerosis. *Appl Neuropsychol* 2001; 8: 155-160.
 51. POZZILLI C, PASSAFIUME D, BERNARDI S, PANTANO P, INCOCCIA C, BASTIANELLO S et al. SPECT, MRI and cognitive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1991; 54: 110-115.
 52. BROOKS DJ, LEENDERS KL, HEAD G, MARSHALL J, LEGG NJ, JONES TDT. Studies on regional cerebral oxygen utilisation and cognitive function in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1984; 47: 1182-1191.
 53. POZZILLI C, BERNARDI S, MANSI L, PICCOZZI P, IANNOTTI F, ALFARO B et al. Quantitative assesment of blood-brain barrier permeability in multiple sclerosis using 68-Ga-EDTA and positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1988; 51: 1058-1062.
 54. POZZILLI C, FIESCHI C, PERANI D, PAULESU E, COMI G, BASTIANELLO S et al. Relationship between corpus callosum atrophy and cerebral metabolic asymmetries in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1992; 112: 51-57.
 55. BLINKENBERG M, JENSEN CV, RAVNBORG MH, KYLLINSBACK S, HOLM S, PAULSON OB et al. Reduced metabolism in cerebral cortex correlates with MRI changes and cognitive dysfunction in patients with disseminated sclerosis. *Ugeskr Laeger* 2001; 163: 3788-3792.
 56. GIESSER BS, SCHROEDER MM, LAROCCA NG, KURTZBERG D, RITTER W, VAUGHAN HG et al. Endogenous event-related potentials as indices of dementia in multiple sclerosis patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 82: 320-329.
 57. POLICH J, ROMINE JS, SIPE JC, AUNG M, DALESSIO DJ. P300 in multiple sclerosis: a preliminary report. *Int J Psychophysiol* 1992; 12: 155-163.
 58. HONIG LS, RAMSAY RE, SHEREMATA WA. Event-related potential P300 in multiple sclerosis. Relation to magnetic resonance imaging and cognitive impairment. *Arch Neurol* 1992; 49: 44-50.
 59. TRIANTAFYLLOU NI, VOUMVOURAKIS K, ZALONIS I, SFAGOS K, MANTOUVALOS V, MALLIARA S et al.

- Cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: a multichannel event-related potential (P300) study. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 10-13.
60. CASANOVA-GONZÁLEZ MF, CABRERA-GÓMEZ JA, AQUINO-CÍAS J, ANEIRO-S-RIVAS R, FERNÁNDEZ-BERMÚDEZ R. Evaluación neurofisiológica en pacientes con esclerosis múltiple clínica definida con especial referencia al estudio de la onda P300. *Rev Neurol* 1999; 29: 1134-1137.
61. SARA G, GORDON E, KRAIHHIN C, COYLE S, HOWSON A, MEARES R. The P300ERP component: an index of cognitive dysfunction in depression? *J Affect Disord* 1994; 31: 29-38.
62. RAO SM, LEO GJ, ELLINGTON L, NAUERTZ T, BERNARDIN I, UNVERZAGT F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991; 41: 692-696.
63. CUTAJAR R, FERRIANI E, SCANDELLARI C, SABATINI T, TROCINO C, MARCHELLO LP et al. Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients. *J Neurovirol* 2000; 6: 86-90.