

# Alteraciones cognitivas en etapas iniciales de la esclerosis múltiple y su relación con el estado de ánimo, variables demográficas y clínicas

Antonieta Nieto Barco, M<sup>a</sup> del Pino Sánchez López, José Barroso Ribal, Teresa Olivares Pérez  
y Miguel Ángel Hernández Pérez\*  
Universidad de La Laguna y \* Hospital Universitario N. S. de Candelaria

El objetivo de la presente investigación es determinar la afectación cognitiva de pacientes con esclerosis múltiple (EM) en estadios iniciales de la enfermedad y estudiar si el estado de ánimo y las variables demográficas y clínicas diferencian a los pacientes con alteraciones cognitivas de los pacientes preservados. Participaron 52 pacientes con EM remitente-recurrente y leve disfunción neurológica y un grupo control de 51 sujetos. Se aplicó una amplia batería neuropsicológica. Los pacientes presentaron un rendimiento inferior en diversas tareas atencionales y de velocidad de procesamiento, así como en tareas visoperceptivas y visoconstructivas. Las alteraciones en memoria verbal se producen en memoria de trabajo, mientras que en memoria espacial está afectada la adquisición y la reproducción demorada. Estos resultados demuestran que la afectación cognitiva en la EM está presente incluso en fases iniciales. Los pacientes con alteraciones cognitivas presentan mayores niveles de depresión. Además, los resultados sugieren que un mayor nivel educativo podría retrasar el comienzo del declive cognitivo.

*Cognitive impairment in the early phase of multiple sclerosis and its relationship with mood, demographic and clinical variables.* Our aim was to study cognitive performance in the early phase of MS. In addition, we studied whether depression, demographic and clinical variables differentiate cognitively impaired patients from non-impaired patients. A group of 52 MS-RR patients with mild level of neurological disability and 51 healthy controls were administered a comprehensive neuropsychological battery. The MS group performed significantly worse on several measures of attention and processing speed and visuoceptive/visuoconstructive tasks. Verbal memory is characterized by working memory deficits, whereas the visual memory impairment is attributable to deficits in acquisition and consolidation/recuperation. Results shows that cognitive impairment is evident even in MS patients in the early course of their disease. Depression scores were higher in cognitively impaired patients as compared with unimpaired patients. The effect of educational level suggests that higher education delays the onset of cognitive decline.

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la inflamación, desmielinización y degeneración del SNC. Tiene una incidencia considerable y es la causa más común de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes. La presencia de alteraciones cognitivas es frecuente, estimándose que hay algún tipo de deterioro neuropsicológico en un 43% - 65% de los pacientes con diagnóstico de EM (Brassington y Marsh, 1998).

La afectación neuropsicológica que presente un paciente con EM puede estar condicionada por ciertas variables. Una de las variables relevantes es el curso clínico. La EM puede seguir diferentes cursos, habiéndose descrito un menor deterioro cognitivo en

los pacientes con curso remitente-recurrente (EM RR) en comparación con los cursos progresivos (Gaudino, Chiaravalloti, DeLuca y Diamond 2001; Huijbregts, Kalkers, De Sonnevill, de Groot, Reuling y Polman, 2004). El grado de deterioro cognitivo puede estar relacionado también con la gravedad de la enfermedad (Amato, Ponziani, Siracusa y Sorbi, 2001; Rao, Leo, Bernardin y Unverzagt, 1991). Aunque no siempre se ha observado esta relación, los estudios de seguimiento sugieren que a medida que la enfermedad avanza, la afectación neurológica y cognitiva tienden a converger (Amato et al., 2001). Por otro lado, en la EM hay una incidencia importante de alteraciones del estado de ánimo que podrían también condicionar el funcionamiento cognitivo (Minden y Schiffer, 1990).

Los pacientes con EM y deterioro físico leve pueden permanecer activos profesional y socialmente. En estos casos, la presencia de déficits cognitivos es especialmente relevante ya que pueden ser la principal causa de dificultades laborales en pacientes que, por la escasa afectación neurológica, podrían continuar desarrollando una actividad normal. Este es el caso de muchos pacientes con EM RR. Esta forma clínica se caracteriza por la presencia de brotes o

empeoramientos, con una remisión posterior total o parcial de los déficits. En los períodos interbrote no se objetiva progresión de la enfermedad. Es la forma clínica más frecuente (80%) y los pacientes pueden permanecer con escaso deterioro neurológico durante un tiempo considerable.

En esta investigación nos propusimos estudiar el rendimiento cognitivo de pacientes con EM en fase clínica inicial. Para ello seleccionamos pacientes de curso remitente-recurrente y leve afectación neurológica. Utilizamos un amplio conjunto de pruebas que nos permitiesen examinar diversas áreas cognitivas. En segundo lugar, estudiamos si los pacientes con alteraciones cognitivas y los pacientes preservados se diferencian en el estado de ánimo, variables demográficas y parámetros clínicos.

### Método

#### Participantes

La muestra de pacientes procedía de la Unidad de EM del Servicio de Neurología del Hospital Universitario N.S. Candelaria (Santa Cruz de Tenerife). Se seleccionaron aquellos que tenían diagnóstico clínico definido de EM, según los criterios de Poser et al. (1983), y presentaban un curso remitente-recurrente. Los criterios de inclusión fueron: a) estar en fase remitente; b) haber transcurrido al menos un mes desde la remisión del último brote; c) no recibir medicación esteroide en el mes anterior; d) no recibir tratamiento inmunomodulador; e) puntuación en la Expanded Disability Status Scale inferior a 3 (Kurtzke, 1983), indicativa de disfunción leve. Los criterios de exclusión fueron: a) abuso de drogas o alcohol; b) historia clínica de trastorno psiquiátrico o neurológico diferente a la EM; c) alteraciones sensoriales, motoras que pudiesen afectar la ejecución de las pruebas; d) estar sometidos a medicación que pudiese afectar al rendimiento cognitivo.

Se utilizó un grupo de control de 51 sujetos sin antecedentes de enfermedades neurológicas o psiquiátricas. Se aplicaron los criterios de exclusión señalados anteriormente. Los sujetos del grupo de control estaban emparejados con los pacientes en edad, preferencia manual y nivel educativo. Se mantuvo una similar proporción de sexos en cada grupo (tabla 1).

A todos los sujetos se les administró el MMSE (Folstein et al., 1975) para valorar de forma breve y general el estado cognitivo; la prueba de Vocabulario del WAIS-R (Wechsler, 1981) como indicador del nivel intelectual; el Token Test (Benton y Hamsher, 1989) y el Test de Denominación de Boston (Kaplan, Goodglass y Weintraub, 1983) para confirmar la preservación de las funciones

lingüísticas. Pacientes y controles no se diferenciaron en la puntuación media obtenida en ningún caso.

#### Instrumentos

Las pruebas que componen el protocolo de exploración neuropsicológica se seleccionaron para cubrir diferentes dominios cognitivos. La mayoría de los instrumentos usados forman parte de las diferentes baterías propuestas para el examen cognitivo en la EM (Barroso, Nieto, Olivares, Wollmann y Hernández, 2000; Benedict et al., 2002; Peyser, Rao, LaRocca y Kaplan, 1990; Rao, 1990). Presentamos las pruebas agrupadas según la principal función cognitiva que elicitan.

*Atención y velocidad de procesamiento:* Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Smith, 1982); Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) (Gronwall, 1977); Test de Stroop (Golden, 1978); test de Dígitos Directos y de Span Visual Directo (Wechsler, 1987) y tareas de Tiempo de Reacción Simple y con Interferencia del PC-Vienna System (Schuhfried, 1992). Este sistema nos ofrece medidas promediadas del Tiempo de Reacción (TR; tiempo que tarda el sujeto en iniciar la respuesta), del Tiempo Motor (TM, el tiempo que transcurre desde que levanta el dedo de la posición de reposo hasta que presiona el botón de respuesta) y del Tiempo de Reacción Total (TRT; suma de los dos anteriores).

*Funciones ejecutivas:* Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST) (Heaton, 1981) y Test de Fluidez Verbal Fonética (FAS) (Benton y Hamsher, 1989) y Semántica (animales).

*Funciones visoperceptivas, visoespaciales y visconstructivas:* Test de Orientación de Líneas (JLOT) y test de Reconocimiento de Caras (FRT) (Benton, Hamsher, Varney y Spreen, 1983); Test de Construcción de Cubos (Wechsler, 1981). En el caso del test de Cubos se introdujeron las modificaciones propuestas por Peyser et al. (1990) con el objetivo de reducir las constricciones temporales.

*Memoria y aprendizaje:* Test de Dígitos Inversos, test de Span Visual Inverso y Test de Memoria Lógica (Wechsler, 1987), modificando en éste el procedimiento estandarizado para incluir, tras el ensayo de recuerdo inmediato, un ensayo de recuerdo dirigido en el que el examinador ofrece ayudas contextuales. Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT) (Delis, Kramer, Kaplan y Ober, 1987); 7/24 Spatial Recall Test (7/24 SRT) (Barbizet y Cany, 1968); test de Reproducción Visual (Wechsler, 1987).

Para la valoración del estado de ánimo se utilizó el Inventario de Depresión de Beck (BDI) (Beck, 1978).

#### Procedimiento

A todos los participantes se les solicitó su consentimiento informado escrito previamente a la administración de la batería. Las pruebas fueron aplicadas por un neuropsicólogo clínico a lo largo de tres sesiones de dos horas.

#### Análisis de datos

Se realizaron análisis de varianza para comparar los resultados de pacientes y controles y, en determinados casos, análisis de covarianza, para precisar la naturaleza de la relación entre diferentes variables. Utilizamos pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney) cuando no se cumplían las condiciones de aplicación de las pruebas paramétricas. Se realizó el ajuste de Bonferroni para comparaciones múltiples, considerando  $p < 0,05$  como nivel de significación.

Tabla 1  
Características demográficas y clínicas de las muestras

	Pacientes Media (DT)	Controles Media (DT)	P
Edad	31.69 (8.40)	29.51 (7.18)	NS
Género (Hombres/Mujeres)	16/36	17/34	
Años de estudio	11.60 (3.25)	12.09 (3.05)	NS
Preferencia manual	49/3	51/0	
EEDA	2.05 (0.76)	-	
Años desde el primer síntoma	6.23 (5.76)	-	
Años desde el diagnóstico	2.87 (2.51)	-	

Resultados

Pacientes y controles se diferenciaron en la mayoría de las pruebas que valoraban las funciones atencionales y la velocidad de procesamiento (tabla 2). Por lo que respecta a las funciones ejecutivas, no se obtuvieron diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas. El grupo de pacientes rinde significativamente peor que los controles en el Test de Reconocimiento de Caras, pero no se observaron diferencias en el Test de Orientación de Líneas (tabla 3). Para analizar la ejecución en el Test de Construcción de Cubos diferenciamos entre los diseños de cuatro y nueve cubos. Se observaron diferencias significativas en el caso de la exactitud de los diseños de nueve cubos. Al analizar el rendimiento utilizando las puntuaciones en el FRT como covariable (F(1,87)= 8,501; p= 0,005), desaparece la significación estadística de la diferencia.

Los resultados relativos al aprendizaje y memoria verbal están recogidos en la tabla 4. Los pacientes presentaron un rendimiento alterado en Dígitos Inversos. En el CVLT, aunque el rendimiento de los pacientes fue inferior en los diversos indicadores, sólo alcanzó significación estadística en el ensayo 4 de la curva. Por lo que se refiere a la memoria no verbal, se observaron diferencias en los ensayos de recuerdo inmediato y demorado del test de Reproducción Visual. Realizamos un ANCOVA con el recuerdo inmediato como covariable y el recuerdo con demora como variable dependiente. Aunque el efecto de la covariable fue significativo (F(1,95)= 171,473; p= 0,000), se mantuvo la significación estadística de la diferencia observada en el recuerdo con demora (F(1,95)= 5,470; p= 0,021). Realizamos también análisis de covarianza para comprobar si las diferencias de rendimiento observa-

das en el recuerdo inmediato guardan relación con las alteraciones visoperceptivas (FRT) y visoconstructivas observadas (Test de Cubos). El efecto de ambas covariables fue significativo [FRT: (F(1,87)= 3,994; p= 0,049, Cubos: (F(1,92)= 10,905; p= 0,001], desapareciendo la significación estadística de la diferencia observada en recuerdo inmediato. Realizamos otro ANCOVA con las mismas covariables que en el caso anterior y con el recuerdo tras demora como variable dependiente. En este caso, encontramos que el efecto de las covariables fue significativo [FRT: F(1,87)= 6,997; p= 0,010; Cubos: F(1,92)= 9,566; p= 0,003], pero se mantuvo la significación estadística de la diferencia observada en recuerdo tras demora (F(1,87)= 7,395, p= 0,008).

Por lo que respecta al estado de ánimo, se obtuvieron diferencias significativas entre pacientes y controles en la puntuación del BDI (p= 0,028). El 42,3% de los pacientes presentaban depresión leve y el 7,7% depresión moderada-grave.

*Tabla 2*  
Rendimiento en las pruebas de Atención/Velocidad de Procesamiento (VP) y Funciones Ejecutivas

	Pacientes Media (DT)	Controles Media (DT)	F
<b>ATENCIÓN Y VP</b>			
SDMT (escrito)	41.06 (12.77)	49.76 (7.50)	Z= -3.38***
SDMT (oral)	45.92 (12.26)	55.22 (9.45)	Z= -3.62***
PASAT	34.66 (13.66)	41.71 (12.15)	7.0*
Stroop Índice de Interferencia	-0.21 (7.04)	0.76 (8.14)	0.40
Dígitos directos	6.81 (1.79)	7.52 (2.01)	3.45
Span Visual Directo	8.56 (1.88)	8.36 (1.33)	Z= -0.96
<i>Tiempo de Reacción Simple(ms)</i>			
Tiempo de reacción	301.02 (57.42)	265.53 (41.52)	9.98**
Tiempo motor	200.96 (58.24)	158.33 (50.43)	Z= -3.77***
Tiempo total	507.10 (106.47)	426.92 (68.71)	Z= -3.71***
<i>Tiempo de Reacción Interferencia (ms)</i>			
Tiempo de reacción	453.94 (76.00)	419.74 (53.61)	5.11*
Tiempo motor	215.31 (57.99)	163.09 (42.94)	Z= -4.16***
Tiempo total	672.14 (116.58)	585.91 (74.81)	14.44***
<b>FUNCIONES EJECUTIVAS</b>			
WCST aciertos	67.90 (11.29)	71.60 (12.39)	2.36
WCST N° de categorías	4.60 (2.03)	5.09 (1.68)	Z= -1.15
WCST Índice/perseveración	17.62 (11.97)	14.70 (9.23)	1.76
Fluidez fonética	33.06 (11.29)	35.00 (11.17)	3.08
Fluidez semántica	22.21 (5.96)	22.52 (5.31)	0.07

\*: p<0.05; \*\*: p<0.01; \*\*\*: p<0.001

*Tabla 3*  
Rendimiento en las pruebas de Memoria y Aprendizaje

	Pacientes Media (DT)	Controles Media (DT)	F
<b>MEMORIA VERBAL</b>			
Dígitos inversos	5.96 (1.87)	6.78 (1.88)	3.45*
Memoria lógica			
Inmediata	28.06 (7.36)	30.02 (6.36)	1.97
Inmediata dirigida	33.08 (6.65)	35.30 (6.13)	2.94
Recuerdo demorado	35.25 (7.31)	37.96 (5.46)	4.21
<b>CVLT</b>			
Total E1-E5	64.31 (8.03)	67.00 (6.04)	Z= -1.70
Lista B	7.67 (2.15)	7.74 (1.90)	0.02
Recuerdo CP	13.96 (2.10)	14.59 (2.19)	2.07
Recuerdo LP	14.40 (2.09)	15.17 (1.35)	3.17
LP Reconocimiento	7.72 (11.28)	4.94 (8.07)	Z= -1.38
<b>MEMORIA VISUAL</b>			
Span Visual Inverso	7.92 (1.93)	8.20 (1.58)	0.98
7/24 Spatial Recall Test			
Total E1-E5	30.85 (3.92)	31.76 (3.16)	1.54
Lámina B	3.92 (2.01)	4.83 (1.73)	5.61
Recuerdo CP	5.94 (1.67)	5.91 (1.67)	0.007
Recuerdo demorado LP	5.73 (1.84)	5.76 (1.88)	0.009
<b>Reproducción visual</b>			
Recuerdo inmediato	34.63 (4.05)	36.74 (3.61)	7.30**
Recuerdo demorado	31.88 (5.93)	35.61 (3.88)	Z= -3.35***

\*: p<0.05; \*\*: p<0.01; \*\*\*: p<0.001

*Tabla 4*  
Rendimiento en pruebas Visoperceptivas, Visoespaciales y Visoconstructivas

	Pacientes Media (DT)	Controles Media (DT)	F
<b>VISOPERCEPTIVAS Y VISOESPACIALES</b>			
Test de Reconocimiento de Caras	43.88 (3.82)	45.97 (3.13)	7.60**
Test de Orientación de Líneas	23.71 (3.26)	24.92 (3.76)	2.65
<b>VISOCONSTRUCTIVAS</b>			
Test de Construcción de Cubos			
Cubos correctos (Diseños de 9)	28.60 (8.06)	31.89 (5.32)	5.54*
Tiempo (Diseños de 9)	454.66 (155.1)	402.63 (152.1)	2.79

\*: p<0.05; \*\*: p<0.01

Para determinar qué pacientes presentaban un rendimiento alterado se comparó el rendimiento de cada paciente con la media y desviación típica del grupo control, siguiendo un procedimiento similar al propuesto por Camp et al. (1999). Partimos de las puntuaciones en las pruebas que habían resultado discriminativas, agrupadas según la principal función que evalúan. Para cada prueba se asignó un valor 0 si su puntuación se situaba hasta 1 DT por debajo de la del grupo control, un valor 1 si se situaba entre 1 y 2 DT, y un valor 3 si era inferior a 2 DT. Se sumaron los puntos alcanzados en el conjunto de pruebas de cada área cognitiva y se compararon con la distribución de percentiles de las puntuaciones equivalentes en el grupo control. Una puntuación superior al percentil 95 se consideró indicativa de alteración en la función analizada. Para cada área cognitiva, el grupo de pacientes con alteración se comparó con el grupo de pacientes preservados en cuanto al estado de ánimo, variables demográficas y variables clínicas (tabla 5). Los pacientes con alteración en Atención y VP tenían mayor puntuación en el BDI, mayor edad, menos años de estudio y mayor puntuación en la escala de disfunción que los pacientes preservados en este dominio. Los pacientes que presentaban alteraciones Visoperceptivas-Visoconstructivas sólo se diferenciaron de los pacientes con estas funciones conservadas en su menor nivel educativo. Los pacientes con alteración en Memoria y Aprendizaje tenían mayor puntuación en el BDI y menos años de estudio.

#### Discusión y conclusiones

La ejecución de los pacientes en tareas de Tiempos de Reacción pone de manifiesto que, aun cuando se trata de pacientes con escasa afectación neurológica, presentan un enlentecimiento cogni-

tivo. Los pacientes mantienen preservado el span atencional y la atención selectiva. Algunos trabajos han informado de una disminución del span verbal directo (Arango, Deluca y Chiaravalloti, 2007; Paul, Beatty, Schneider, Blanco y Hames, 1998), pero estos resultados han sido encontrados con muestras de crónicos progresivos o muestras que incluyen diferentes cursos de la enfermedad. En pacientes de curso RR, estudios previos han observado también el mantenimiento del span (Olivares, Nieto, Sánchez, Wollmann, Hernández y Barroso, 2005; Santiago, Guardia y Arbizu, 2006). Aparecen déficits, por el contrario, en el SDMT y en el PASAT. En el caso del PASAT, dado que se ha utilizado la versión con menor demanda de velocidad de procesamiento, las dificultades observadas pueden ser debidas al componente de memoria de trabajo de esta tarea. La presencia de alteraciones en estas pruebas es consistente con los hallazgos obtenidos en la mayoría de los estudios (Fisk y Archibald, 2001; Landrú, Celins y Sletvold, 2004; Paul et al., 1998; Rao et al., 1991).

No se observaron alteraciones en las funciones ejecutivas examinadas. Aunque estas funciones aparecen afectadas en algunos estudios, las escasas investigaciones que han comparado explícitamente el rendimiento de pacientes con diferente curso han observado que la alteración se produce principalmente en los pacientes de curso crónico progresivo (Zakzanis, 2000).

El estudio de los procesos visoperceptivos, visoespaciales y visoconstructivos es relativamente poco habitual en la EM. Se ha argumentado que las alteraciones en estas funciones pueden deberse a problemas visuales periféricos. En nuestro caso, en la selección de la muestra se excluyeron aquellos pacientes que presentaban alteraciones visuales. Por tanto, no parece probable que la alteración visoperceptiva observada pueda atribuirse a una alteración visual primaria. Además, el hecho de que la tarea de orientación de líneas se realice correctamente puede interpretarse como una evidencia de que las funciones visuales sensoriales están suficientemente conservadas. Por lo que respecta a las funciones visoconstructivas, los resultados de los análisis de covarianza indican que las alteraciones observadas en el grupo de pacientes están relacionadas con las dificultades visoperceptivas. El déficit visoconstructivo-visoperceptivo detectado no puede atribuirse al enlentecimiento o torpeza motora, ya que pacientes y controles no difieren en los tiempos en este test. Además, al valorar la precisión de la ejecución no se tuvieron en cuenta las bonificaciones temporales de la prueba, y la prolongación del tiempo permitido no supuso que los pacientes igualaran la ejecución de los controles.

La alteración observada en el Span Verbal Inverso indicaría una limitada capacidad en la memoria operativa, lo que estaría relacionado con las dificultades encontradas en el PASAT comentadas anteriormente. Obsérvese que no hay diferencias en el span Visual Inverso, por lo que parece que la afectación de la memoria de trabajo no alcanza al material visoespacial.

Los resultados obtenidos en el CVLT muestran que los pacientes no presentan dificultades en la curva de aprendizaje verbal. En un estudio reciente con pacientes de EM RR no se observaron tampoco diferencias en los ensayos de aprendizaje (Santiago et al., 2006). Aunque en el mencionado estudio la tasa de aprendizaje entre el primer y último ensayo sí resultó significativa, hay que señalar que se realizaban sólo tres ensayos de aprendizaje. En nuestro caso la fase de aprendizaje se ampliaba a cinco ensayos, lo que pudo permitir a los pacientes alcanzar el mismo nivel de aprendizaje que los controles. En esta línea, nuestros resultados pueden interpretarse como una evidencia a favor de la propuesta de De-

Tabla 5  
Porcentajes de alteración y variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con y sin alteración cognitiva

	EM con alteración	EM sin alteración	F
<b>ATENCIÓN Y VP</b>	36.5%	63.5%	
Edad	35.05 (6.73)	29.76 (8.74)	z=-2.0*
Años de estudio	9.74 (2.47)	12.67 (3.19)	11.89***
Años desde primer síntoma	6.84 (4.80)	5.88 (6.29)	0.33
Nº de brotes	6.59 (2.57)	6.80 (2.50)	0.07
EEDA	2.42 (0.79)	1.84 (0.68)	7.30**
BDI	15.35 (8.72)	8.00 (4.18)	z=-3.23***
<b>MEMORIA Y APRENDIZAJE</b>	28.8%	71.2%	
Edad	33.67 (7.63)	30.89 (8.66)	1.16
Años de estudio	9.67 (2.16)	12.38 (3.31)	8.53**
Años desde primer síntoma	6.60 (5.32)	6.08 (5.99)	0.08
Nº de brotes	6.36 (2.82)	6.89 (2.36)	0.42
EEDA	2.23 (0.73)	1.97 (0.78)	1.23
BDI	14.46 (8.63)	9.17 (5.88)	5.89*
<b>VISOPERCEPTIVAS/ VISOCONSTRUCTIVAS</b>	21.15%	78.85%	
Edad	35.18 (6.13)	30.76 (8.74)	2.47
Años de estudio	9.82 (3.12)	12.07 (3.15)	4.46*
Años desde primer síntoma	6.73 (4.38)	6.10 (6.11)	0.10
Nº de brotes	6.22 (1.86)	6.85 (2.66)	0.43
EEDA	2.32 (0.75)	1.97 (0.76)	1.76
BDI	10.44 (7.07)	10.64 (7.14)	0.006

\*: p<0.05; \*\*: p<0.01; \*\*\*: p<0.001

Luca y colaboradores, según la cual los pacientes con EM presentan un déficit de adquisición, necesitando más tiempo para realizar los aprendizajes (DeLuca, Gaudino, Diamond, Christodoulou y Engel, 1998).

En cuanto al rendimiento en las pruebas de memoria visoespacial, se observa un rendimiento inferior de los pacientes en memoria inmediata y en el recuerdo tras demora del test de Reproducción Visual. Los análisis de covarianza demuestran que esta alteración no se debe al bajo nivel de adquisición inicial, existiendo un déficit intrínseco en la reproducción demorada. Tomando en conjunto los resultados respecto a las funciones mnésicas, se ha puesto de manifiesto un patrón diferente en la afectación de la memoria verbal y de la memoria espacial. Mientras que en la memoria verbal hay déficit en memoria de trabajo, en la memoria espacial los déficits son más generalizados, apareciendo dificultades de adquisición y de consolidación/recuperación. Similares resultados fueron encontrados por DeLuca et al. (1998) con pacientes en fases más avanzadas, y demuestran que la afectación de la memoria en la EM es un fenómeno temprano, complejo, y no necesariamente homogéneo.

En relación al estado de ánimo, el 42,3% de los pacientes presentaban depresión leve y aproximadamente el 8% presentaba depresión moderada-severa. Estos resultados se ajustan a lo esperado según los estudios de prevalencia de la depresión en el EM, que la sitúan entre el 37 y el 54% (Minden y Schiffer, 1990). Hemos obtenido además evidencias de una relación entre rendimiento y estado de ánimo. Por un lado, los pacientes con alteraciones en atención y VP presentan un mayor nivel de depresión que los pacientes que mantienen preservada esta área. Por otro lado, el estado de ánimo diferencia también a los pacientes según la afectación o conservación de la memoria y el aprendizaje. Esta relación entre depresión y funcionamiento cognitivo, aunque no siempre ha sido observada, es consistente con hallazgos previos (Landrío et al., 2004; Sánchez, Olivares, Nieto, Hernández y Barroso, 2004). Una de las dificultades para el estudio de esta asociación reside en la propia valoración de la depresión. Los cuestionarios utilizados para la evaluación de la sintomatología depresiva incluyen cuestiones relativas a quejas somáticas. De esta forma, algunas de las manifestaciones somáticas propias de la EM, como la fatiga, los trastornos del sueño, la hipocondría, etc., pueden confundirse con sínto-

mas depresivos. En este sentido, sería necesario diferenciar entre los síntomas afectivos y la sintomatología somática ligada a la propia enfermedad, tanto para estimar la prevalencia de la depresión, como para precisar su relación con el rendimiento cognitivo.

Entre las variables clínicas, la gravedad de la enfermedad, valorada según la EDSS, sólo diferenciaba a los pacientes con y sin alteración en atención y VP. La duración de la enfermedad y el número de brotes no se han mostrado tampoco como variables relevantes. Este resultado era predecible, ya que hemos seleccionado una muestra de pacientes muy homogénea desde el punto de vista clínico. En fases más avanzadas, estas variables pueden estar más asociadas al estado cognitivo (Amato et al., 2001).

Un último resultado a destacar es el hecho de que los años de estudio se hayan mostrado como una variable diferenciadora entre pacientes con alteración y pacientes preservados en cada una de las áreas estudiadas. En todos los casos, los pacientes cognitivamente preservados tenían un mayor número de años de estudio. Este resultado sugiere que los pacientes con mayor nivel educativo tienen una mayor reserva cognitiva que puede retrasar el comienzo del declive cognitivo. Si bien en el campo de las demencias este tema comienza a ser objeto de interés, no conocemos estudios al respecto en la EM. Nuestros resultados plantean la necesidad de ampliar los estudios sobre reserva cognitiva al campo de la EM.

En resumen, el perfil neuropsicológico de nuestra muestra de pacientes de curso RR y leve disfunción neurológica se caracteriza por la presencia de un enlentecimiento generalizado, alteraciones en mantenimiento de la atención en tareas relativamente complejas y en los procesos visoperceptivo-visoconstructivas. Por lo que respecta a las funciones mnésicas, las dificultades se observan de forma ligeramente asimétrica: en la memoria verbal aparecen como deficitarias las fases iniciales o de adquisición, mientras que en la memoria espacial aparecen afectadas tanto la adquisición como la reproducción tras demora. Los niveles de depresión son mayores en los pacientes con alteraciones cognitivas en atención y velocidad de procesamiento y en memoria en comparación con los pacientes que mantienen preservadas estas funciones. Además, se han obtenido evidencias que sugieren un efecto protector del nivel educativo sobre los efectos deteriorantes de la enfermedad.

## Referencias

- Amato, M.P., Ponziani, G., Siracusa, G., y Sorbi, S. (2001). Cognitive Dysfunction in early-onset Multiple Sclerosis. A Reappraisal After 10 years. *Archives of Neurology*, 58, 1602-1606.
- Arango-Lasprilla, J.C., DeLuca, J., y Chiaravalloti N. (2007). El perfil neuropsicológico en la esclerosis múltiple. *Psicothema*, 19, 1-6.
- Barbizet, J., y Cany, E. (1968). Clinical and psychometrical study of a patient with memory disturbances. *International Journal of Neurology*, 7, 44-54.
- Barroso, J., Nieto, A., Olivares, T., Wollmann, T., y Hernández, M.A. (2000). Evaluación neuropsicológica en la Esclerosis Múltiple. *Revista de Neurología*, 30(10), 985-988.
- Beck, A. (1978) Beck Depression Inventory. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Benedict, R.H.B., Fisher, J.S., Archibald, C.J., Arnett, P.A., Beatty, W.W., y Bobholz, J., et al. (2002). Minimal neuropsychological assessment of MS patients: A consensus approach. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(3), 381-397.
- Benton, A.L., y Hamsher, K. (1989). Multilingual Aphasia Examination, 2ª ed. Iowa City: Department of Neurology and Psychology, The University of Iowa.
- Benton, A.L., Hamsher, KdeS, Varney, N.R., y Spreen, O. (1983). Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual. Nueva York: Oxford University Press.
- Brassington, J.C., y Marsh, N.V. (1998). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychological Review*, 8(2), 43-77.
- Camp, S.J., Stevenson, V.L., Thompson, A.J., Miller, D.H., Borrás, C., Auriacombe, S., Brochet, B., Falautano, M., Filippi, M., Hérissey-Dulo, L., Montalbán, X., Parricira, E., Polman, C.H., DeSa, J., y Langdon, D.W. (1999). Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis. A controlled study with MRI correlates. *Brain*, 122, 1341-1348.
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., y Ober, B.A. (1987). California Verbal Learning Test. Research Edition Manual. Nueva York: Psychological Corporation.

- DeLuca, J., Gaudino, E.A., Diamond, B.J., Christodoulou, C., y Engel, R.A. (1998). Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(3), 376-390.
- Fisk, J.D., y Archibald, C.J. (2001). Limitations of the Paced Auditory Serial Addition Test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(3), 363-372.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., y McHugh P.R. (1975). Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 129-138.
- Gaudino, E.A., Chiaravalloti, N.D., DeLuca, J., y Diamond B.J. (2001). A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 14(1), 32-44.
- Golden, C.J. (1978). Stroop Color and Word Test. A manual for clinical and experimental uses. Illinois: Stoelting Company.
- Gronwall, D. (1977). Paced auditory serial addition task: A measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skill*, 44, 367-373.
- Heaton, R.K. (1981). Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa FL: Psychological Assessment Resources.
- Huijbregts, S.C.J., Kalkers, N.F., De Sonnevile, L.M.J., de Groot, V., Reuling, I.E.W., y Polman, C.H. (2004). Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary and primary progressive MS. *Neurology*, 63, 335-339.
- Kaplan, E.F., Goodglass, H., y Weintraub, S. (1983). The Boston Naming Test. Philadelphia: Lea y Febiger.
- Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)*, 33, 1444-1452.
- Landrú, N.I., Celins, E.G., y Sletvold, H. (2004). Depressive symptoms account for deficient information processing speed but not for impaired working memory in early phase of Multiple Sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, 217, 211-216.
- Minden, S.L., y Schiffer, R.B. (1990). Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Archives of Neurology*, 47(1), 98-104.
- Olivares, T., Nieto, A., Sánchez, M.P., Wollmann, T., Hernández, M.A., y Barroso, J. (2005). Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11(2), 191-197.
- Paul, R.H., Beatty, W.W., Schneider, R., Blanco, C., y Hames, K. (1998). Impairments of attention in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 4, 433-439.
- Peyster, J.M., Rao, S.M., LaRocca, 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., Johnson, K.P., Sibley, W.A., Silberberg, D.H., y Tourtelotte, W.W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*, 13(3), 227-231.
- 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.
- Rao, S.M., and the Cognitive Function Study Group of the NMSS (1990). A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis. NMSS: New York.
- Sánchez, M.P., Olivares, T., Nieto, A., Hernández, M.A., y Barroso, J. (2004). Esclerosis múltiple y Depresión. *Revista de Neurología*, 38(6), 524-529.
- Santiago, O., Guàrdia, J., y Arbizou, T. (2006). Neuropsicología de los pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente con discapacidad leve. *Psicothema*, 18, 84-87.
- Schuhfried G. Vienna Reaction Unit/Motor Performance Test Series (manual) (1992). Austria: Schuhfried Ges.m.b.H.
- Smith, A. (1982). Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Manual (Revised). Los Angeles: Western Psychological Services.
- Wechsler, D. (1981). WAIS-R manual. Nueva York: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1987). Wechsler Memory Scale Revised-manual. Nueva York: Psychological Corporation.
- Zakzanis, K.K. (2000). Distinct neurocognitive profiles in Multiple Sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15, 115-136.