

Evaluación Neuropsicológica en Esclerosis Múltiple: Una Revisión Sistemática.

Carlos R. Baig Pérez.

Universidad de Zaragoza.

Paseo de Calanda 80

Zaragoza, España 50010

Teléfono: 666174672

Email: [590810@unizar.es](mailto:590810@unizar.es)

Tutor: Raúl López.

## Índice

<b>1. Resumen</b>	<b>3</b>
<b>2. Introducción</b>	<b>4</b>
<b>3. Método</b>	<b>6</b>
<b>4. Desarrollo</b>	<b>8</b>
4.1. Principales baterías neuropsicológicas	8
4.2. Principales test neuropsicológicos	9
4.3. Otras variables	13
4.3.1. Depresión	13
4.3.2. Fatiga	13
<b>5. Conclusión</b>	<b>14</b>
<b>6. Referencias</b>	<b>17</b>
<b>7. Anexos</b>	

## Resumen

**Objetivo:** Presentar los resultados de evaluación neuropsicológica en pacientes de esclerosis múltiple (EM), así como revisar cuales han sido los test/baterías más utilizadas y hallar que dominios cognitivos son los más afectados además de la posible existencia de un perfil de deterioro cognitivo según el fenotipo de EM. **Método:** Mediante una revisión sistemática de la literatura se identificaron 31 estudios publicados entre 2010 y 2014 en las bases de datos de PubMed, Science Direct, Scopus y Web of Science. La secuencia de comandos lógicos utilizada para acotar la búsqueda de literatura fue la siguiente:(((multiple sclerosis) AND neuropsychological assessment) AND neuropsychological battery) AND neuropsychological test) AND cognitive impairment. Los criterios de inclusión-exclusión: lengua inglesa, antigüedad menor de 5 años, acceso libre y que cumpliesen requisitos relacionados con el objeto de estudio: muestra detallada de pacientes con esclerosis múltiple, evaluación neuropsicológica, presencia de dominios cognitivos y deterioro cognitivo en los mismos. **Conclusiones:** Se identificaron 4 baterías y 22 test distintos, los test más sensibles y específicos a la EM fueron el PASAT y el SDMT y los dominios cognitivos más afectados la velocidad de procesamiento de información, las funciones ejecutivas y la memoria. En general, se recomienda la creación de un comité de expertos para crear una única batería que permita ser incorporada al diagnóstico de la enfermedad. **Palabras clave:** Multiple Sclerosis, Neuropsychological Assessment, Neuropsychological Battery, Neuropsychological Test y Cognitive Impairment.

## Abstract

**Objective:** Present the results of neuropsychological assessment in multiple sclerosis patients (MS), as well to determinate the most used test and or batteries and find that cognitive domains are most affected in addition to the possible existence of a profile of cognitive impairment as the phenotype of MS. **Method:** 31 studies published between 2010 and 2014 in the databases of PubMed, Science Direct and Scopus and Web of Science were identified through a systematic review of the literature. The logical script used to limit the search of literature was as follows: (((multiple sclerosis) AND neuropsychological assessment) AND neuropsychological battery) AND neuropsychological test) AND cognitive impairment. Inclusion-exclusion criteria: English language, less than 5 years old, free access and meet requirements related to the object of study: detailed sample of patients with multiple sclerosis, neuropsychological assessment, presence of cognitive domains and cognitive impairment in the same. **Conclusions:** 4 batteries and 22 tests different identified, the test more sensitive and specific to the EM were the PASAT and the SDMT and cognitive domains most affected were the speed of processing information, executive function and memory. Generally, I recommend the creation of a Committee of experts to create a unique battery that can be incorporated into the diagnosis of the disease. **Keywords:** Multiple Sclerosis, Neuropsychological Assessment, Neuropsychological Battery, Neuropsychological Test y Cognitive Impairment.

## Introducción

La esclerosis múltiple (EM), está considerada como la enfermedad autoinmunitaria y neurodegenerativa más frecuente del sistema nervioso central (SNC) (Jougleux-Vie, Duhin, Deken, Outteryck, Vermersch & Zephir, 2014). La mayoría de los pacientes son diagnosticados entre los 20 y los 50 años de edad y la afección es 3 veces mayor en mujeres que en hombres (Borghi, Cavallo, Carletto, Ostacoli, Zuffranieri, Picci, Scavelli, Johnston, Furlan, Bertolotto & Malucchi, 2013). La EM afecta a la mielina o materia blanca del cerebro y de la médula espinal, provocando la aparición de placas escleróticas que impiden el funcionamiento normal de esas fibras nerviosas (van Vliet, Hoang, Lord, Gandevia, & Delbaere, 2013). Durante un ataque de EM, se produce una inflamación en áreas de la materia blanca de SNC, en partes distribuidas al azar, que constituirían las llamadas placas, a este proceso le sigue la destrucción de la mielina, que es la cubierta grasa que aísla las fibras de las células nerviosas en el cerebro y la medula espinal, aunque también se dañan las propias fibras nerviosas (axones) (Wieder, Gade, Pech, Zimmermann, Wernecke, Dörr, Bellmann-Srobl, Paul & Brandt 2013). Cuando se produce un daño en la mielina, las conexiones entre neuronas y la transmisión de los mensajes ocurre más lentamente o queda bloqueada, lo que conduce a una reducción o pérdida de distintas funciones, desde sensoriales y motoras hasta conductuales y cognitivas (Özcan, İnce, & Bingöl, 2014). La desmielinización es crónica y la distinta localización de las lesiones es la causa de la variabilidad y multiplicidad de los síntomas (Crivelli, Farez, Gonzalez, Fiol, Amengual, Leiguarda & Correale, 2012). No se conoce la etiología de la enfermedad, pero se sabe que existen varios mecanismos inmunes implicados y se piensa que podría deberse a un defecto genético, como un virus o a un antígeno desconocido, que desencadenan, de alguna manera, una anomalía inmunológica que suele aparecer a una edad temprana (Ferreira, 2010). Los síntomas varían porque la localización y la intensidad de cada brote puede ser diferente y afectar tanto al dominio fisiológico como al psicológico.

El inicio y el curso de la EM varían ampliamente entre los pacientes. Normalmente, aparecen de forma progresiva, esto es, debido a que existen diferentes tipos de EM. El tipo más común es el conocido como EM recurrente-remitente (RR) (ver Tabla 1.), en la cual, la enfermedad ocurre en brotes que pueden durar diversos períodos de tiempo, llegando incluso a dejar secuelas neurológicas permanentes aunque después pueden mejorar parcialmente de algunos síntomas (Kollndorfer, Krajnik, Woitek, Freiherr, Prayer & Schöpf, 2013). Si con el paso de los años se desarrolla un empeoramiento neurológico progresivo con recaídas superpuestas, habría un desplazamiento hacia la fase secundaria-progresiva (SP) (ver Tabla 1.), la cual sería otro subtipo/fenotipo de la enfermedad (Kollndorfer et al., 2013). El último subtipo

es el conocido como EM primaria progresiva (PP) (ver Tabla 1.), suele ser diagnosticada en sujetos con un rango de edad más avanzado y se caracteriza por la ausencia de ataques definidos; en la EM PP existe un comienzo lento y un empeoramiento progresivo que puede estabilizarse o continuar durante años (Kollndorfer et al., 2013).

Tabla 1. Subtipos de EM

Subtipo/Fenotipo		Aparición	Duración	Características
Recurrente-Remitente	RR	Edad temprana, mediante brote	1 semana - 6 meses	Secuelas neurológicas graves
Secundaria-Progresiva	SP	Empeoramiento progresivo de la fase RR	Crónica	Incapacidad progresiva con recaídas
Primaria-Progresiva	PP	Edad avanzada, comienzo lento sin ataques definidos	Años	Empeoramiento progresivo

La falta de existencia de una prueba lo suficientemente específica que ayude en el proceso del diagnóstico diferencial, en ocasiones alarga el tiempo desde que el paciente sufre los primeros síntomas hasta que se inicia el historial. Una de las pruebas más utilizadas es la resonancia magnética (RM) en la que se puede observar los ataques y cuantificar las posibles inflamaciones (placas) ocasionadas en la materia blanca del cerebro y la médula espinal, además se descartan otras enfermedades como procesos malformativos y tumores de la fosa posterior y la médula (Kollndorfer et al., 2013). En este sentido, tampoco existe evaluación neuropsicológica generalmente aceptada en el diagnóstico de la EM.

La evaluación neuropsicológica proporciona la cuantificación del funcionamiento cognitivo y se utiliza clínicamente para diagnosticar deterioro. Mide una cantidad de dominios y funciones cognitivas, a través de las llamadas pruebas o test neuropsicológicos (Benedict, Amato, Boringa, Brochet, Foley, Fredrikson, Hamalainen, Hartung, Krupp, Penner, Reder & Langdon, 2012). Estas pruebas proporcionan información en forma de puntuaciones estandarizadas, en las que una baja puntuación en la realización de un test indica que hay un deterioro cognitivo en el área evaluada por dicha prueba.

Las funciones o dominios cognitivos que se ven afectados por este deterioro varían entre las investigaciones de los distintos autores debido a que pueden ser ligeramente distintos entre cada paciente y el fenotipo de EM que presente (Guimarães & Sá, 2012). Algunos de los más afectados, son por ejemplo la velocidad de procesamiento de información, la memoria de trabajo, la memoria semántica y la episódica (Lapshin, O'Connor, Lanctôt, & Feinstein, 2012).

Por otro lado autores como Goretti, Portaccio, Zipoli, Hakiki, Siracusa, Sorbi & Amato (2010) incluyen otros dominios como la atención y las funciones ejecutivas mientras que Kalinowska-Lyszczarz, Pawlak, Michalak & Losy (2012) dan importancia en sus investigaciones al análisis visuoespacial y el razonamiento abstracto.

En estudios de décadas atrás, existen datos que afirman que los déficits cognitivos solo afectan al 3% de los pacientes con EM, y que además estos ocurrían en las últimas etapas de la enfermedad (Ferreira, 2010).

En los últimos años se está haciendo énfasis en conocer y evaluar los síntomas cognitivos y el deterioro que sufren los pacientes de EM. Algunas de las razones por las que ha cobrado importancia el estudio y la evaluación del deterioro cognitivo en la EM es debido a que, no solo interfiere con la interacción social y en el desempeño del trabajo, sino también en sus relaciones sexuales, su rutina y vida diaria (Langdon, Amato, Boringa, Brochet, Foley, Fredrikson, Hamalainen, Hartung, Krupp, Penner, Reder & Benedict, 2012). Actualmente, investigaciones y estudios neuropsicológicos muestran que entre el 45-70 % de los pacientes de EM, sufren frecuentemente déficits o deterioro cognitivo en cualquier etapa de desarrollo de la enfermedad (Baumstarck-Barrau, Simeoni, Reuter, Klemina, Aghababian, Pelletier & Auquier, 2011; Guimarães & Sá, 2012; Rosti-Otajärvi, Ruutiainen, Huhtala, & Hämäläinen, 2014; Sonder, Mokkink, van der Linden, Polman, & Uitdehaag, 2012; Utz, Hankein, Jung, Lammer, Waschbisch, De-Hyung Lee, Linker & Schenk, 2013).

Por esto, es necesario desarrollar evaluaciones, herramientas e intervenciones válidas y fiables que puedan anticipar el deterioro cognitivo para poder trabajar en su rehabilitación y no esperar hasta que los síntomas sean más que evidentes (Langdon et al., 2012; Pöttgen, Dziobek, Reh, Heesen & Gold, 2013).

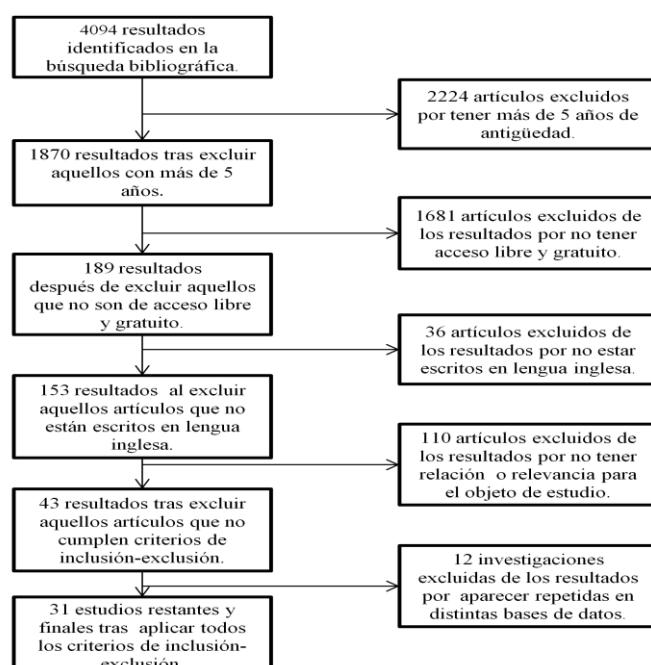
Por todo lo anterior, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión que permita profundizar en el conocimiento de la evaluación neuropsicológica utilizada en investigaciones sobre deterioro cognitivo en pacientes con EM y sus resultados, establecer cuáles son los dominios cognitivos más afectados, discutir las baterías y pruebas neuropsicológicas utilizadas, buscar posibles predictores de deterioro cognitivo según el tipo de EM y determinar si existen diferentes perfiles de deterioro cognitivo.

## Método

La búsqueda de estudios fue realizada en las bases de datos online de PubMed, Science Direct, Scopus y Web of Science, utilizando las siguientes palabras clave en inglés: Multiple Sclerosis, Neuropsychological Assesment, Neuropsychological Battery, Neuropsychological Test y Cognitive Impairment. Fueron finalmente seleccionados para ser revisados 31 artículos,

se puede observar sus características en los anexos, en la Tabla 2. La secuencia de pasos lógicos utilizada para determinar la búsqueda de literatura fue la siguiente:(((“multiple sclerosis”) AND “neuropsychological assessment”) AND “ neuropsychological battery”) AND “neuropsychological test”) AND “cognitive impairment”, y se siguieron para su elección los siguientes criterios de inclusión-exclusión: que las investigaciones estuvieran publicados entre 2010 y 2014, escritos en lengua inglesa, que todos ellos fuesen de acceso libre y que no se encontraran repetidos en las distintas bases de datos utilizadas en la búsqueda; además, todos los estudios deben incluir pacientes diagnosticados de EM y definir claramente el tipo y el tamaño de la muestra, las funciones cognitivas evaluadas, las pruebas neuropsicológicas utilizadas para la evaluación y los resultados obtenidos en estas. Al realizar una primera búsqueda, sin aplicar ningún filtro, se identificaron 4094 resultados, los cuales quedaron reducidos a 1870 tras eliminar aquellos con una antigüedad mayor a 5 años. Tras descartar aquellos que no tenían acceso libre y gratuito los resultados se redujeron a 189. Quitando los que no estaban escritos en inglés el número de artículos fue de 153 y de estos se eliminaron 110 por no cumplir los criterios de inclusión-exclusión relacionados con el objeto de estudio, quedando 43 resultados restantes. Mientras que 12 resultados más se eliminaron por ser los mismos artículos encontrados en distintas bases de datos. Finalmente se seleccionaron 31 artículos que cumplían todos los criterios de inclusión-exclusión expuestos. En la figura 1 se puede observar gráficamente el resumen del método utilizado para la búsqueda y selección de la literatura utilizada en esta revisión mediante un diagrama de flujo. (El método completo se puede observar en el Anexo 1. Figura 2.)

Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda y selección de literatura



## **Desarrollo**

A continuación se va a revisar qué baterías y test neuropsicológicos han sido utilizados en los 31 estudios seleccionados, así como qué dominios/funciones cognitivas son las que han evaluado y cuáles han sido los resultados obtenidos (Tabla 2., Tabla 3.).

La evaluación neuropsicológica en EM es algo relativamente reciente por lo que no existen gran variedad de baterías de test concretas aplicables, por ello, observamos que son dos las más comúnmente elegidas por distintos autores en sus investigaciones (Tabla 2., Tabla 3.).

### **Principales baterías neuropsicológicas en la EM**

La batería más utilizada es la “Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test” (BRB-N) acuñada por Rao en la década de los noventa (Rao., 1990) (ver Tabla 2. y Tabla 3., Anexos 1 y 2.) mostró tener una sensibilidad del 71% y una especificidad del 94% a la hora de discriminar entre pacientes de EM con y sin deterioro cognitivo (Niino et al., 2014). Está compuesta por 5 test y tiene una administración rápida, con una duración aproximadamente de entre 20-40 minutos. Estos test son: el Selective Reminding Test (SRT) el cual mide aprendizaje verbal y memoria. El 10/36 Spatial Recall Test (SPART), encargado de evaluar la memoria visoespacial y el aprendizaje. A continuación, el Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) y el Symbol Digit Modalities Test (SDMT) miden atención, procesamiento de la información y memoria de trabajo. Por último el Word List Generation Test (WLG) que mide fluidez verbal. Esta batería tiene distintas formas de aplicación. Para que exista deterioro cognitivo deben obtener puntuaciones en 3 o más de los test de la batería.

La siguiente batería de test y la segunda más utilizada en todas las investigaciones revisadas en este trabajo es la “Minimal Assessment of Cognitive Functioning in Multiple Sclerosis” (MACFIMS) (Benedict, Fischer, Archibald, Arnett, Beatty, Bobholz , Chelune, Fisk, Langdon, Caruso, Foley , LaRocca, Vowels, Weinstein, DeLuca, Rao & Munschauer, 2002) (ver Tabla 2. y Tabla 3. , Anexos 1 y 2.). Esta batería más reciente, surge como una expansión de la BRB-N, y está compuesta también por 5 test; el Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMTR) midiendo el aprendizaje y la memoria visoespacial, el California Verbal Learning Test (CVLT-II) midiendo aprendizaje y memoria verbal a largo plazo, el Delis Kaplan Executive Functioning System (D-KEFS) mide funciones ejecutivas y el Judgment of Line Orientation Test (JLO) como medida de la habilidad visoespacial. Por el último el Controlled Oral Word Association Test (COWAT) que evalúa fluidez verbal. Esta batería tiene un tiempo de realización aproximado de 90 minutos, mayor que la BRB-N, y también requiere mayor esfuerzo por parte de los pacientes (Edgar et al., 2011).

Otra batería no muy utilizada en EM, pero que podría serlo más en un futuro o en combinación con otras pruebas es la Cognitive Drug Research System (CDR) (Simpson, Surmon, Wesnes, Wilcock, 1991). El sistema CDR es una batería breve repetible y computarizada de pruebas cognitivas. Dispone de múltiples formas distintas y disponibilidad en varios idiomas, hacen que la batería resulte aplicable de forma universal (Edgar et al., 2011). El uso de una caja de respuesta simple con dos botones únicos minimiza los posibles problemas de tipo motor y facilita su utilización con población en las que se muestre este tipo de deterioro como pacientes de Parkinson o en este caso para los de EM. El sistema CDR incluye test que evalúan los siguientes dominios cognitivos; atención y velocidad de procesamiento de información, memoria de trabajo verbal y visuoespacial y memoria episódica verbal y visual. Los índices de sensibilidad van de 0 (oportunidad de rendimiento) a 1 (rendimiento perfecto) (Lapshin et al., 2012).

### **Principales test neuropsicológicos en la EM**

La mayoría de las pruebas neuropsicológicas que han sido utilizadas en las distintas investigaciones corresponden a las baterías comentadas en el punto anterior, de las que forman parte subtest que las componen. No obstante, existe también la utilización de otros que no se encuentran dentro de ninguna batería o la adición de alguno nuevo a estas, que como se ha visto, también pueden tener distintas formas de aplicación o variantes.

En las investigaciones de Jougleux-Vie et al. (2014) se utilizó una variante francesa de la BRB-N, la BCogSEP, que incluye 3 pruebas más. Se trata de un estudio de casos con una muestra de cincuenta pacientes de EM, 35 RR, 5 SP y 10 PP. El WLG fue el que mostró más cantidad de deterioro cognitivo (55%), en este caso en el área de la fluidez verbal (44%) y en la fonética (18%). Seguido de este, la prueba en la que se encontraron peores resultados fue el PASAT, donde el 46% de la muestra mostró tener problemas en velocidad de procesamiento de la información, atención sostenida y dividida y memoria de trabajo. Cabe mencionar también los resultados del SRT donde el 32% de pacientes presentaron déficits de memoria episódica y verbal. Los resultados finales indican que el 44% de los pacientes presentaban deterioro cognitivo. El más frecuente fue el deterioro en la memoria de trabajo (62%) seguido de déficits en las funciones ejecutivas (60%) y por último la velocidad de procesamiento de información y atención. Por otra parte, en una investigación de caso-control con una gran muestra ( $n=184$ ) de pacientes de EM como en Niino et al. (2014) destacan tanto el PASAT como el SDMT como pruebas más sensibles a la EM para evaluar deterioro cognitivo, siendo el SDMT el que podría ofrecer una valoración más precisa de velocidad de procesamiento de información. Según las puntuaciones ofrecidas por estas pruebas, los dominios más afectados según Niino et al. (2014)

son la velocidad de procesamiento de la información y déficits atencionales. Otro caso es el de Wieder et al. (2013), obtienen resultados muy similares a los anteriores, aunque con una muestra menor ( $n=89$ ) y sin controles sanos, las pruebas en la que los pacientes obtienen peores resultados son el PASAT y el SDMT y el dominio más afectado la velocidad de procesamiento de la información.

En la investigación con una cohorte de Müller et al. (2013) la aplicación de la BRB-N en pacientes de EM y sujetos control mostró que la realización de los test por los pacientes de EM fue peor, sobre todo en aquellos con tareas motoras. Se encontraron diferencias significativas en el SPART, PASAT en su versión de dos segundos, SDMT y SRT. La prueba peor ejecutada por todos los pacientes fue el PASAT versión de tres segundos (PASAT 3"). Estos investigadores no hacen referencia a las funciones cognitivas más deterioradas. La investigación de Borghi et al. (2013) que es la que incluye la mayor muestra de todos los estudios incluidos en esta revisión, con exactamente 300 pacientes, confirma que después de administrar la BRB-N y recoger las puntuaciones, los test más que mejor detectan la EM resultaron ser el SRT, SDMT y PASAT 3" con una sensibilidad del 94%, una especificidad del 84% y una exactitud del 89%. Además, no encontraron predictores de deterioro cognitivo específicos para enfermos en fase recurrente remitente o en fase progresiva, aunque sí es cierto que los pacientes RR realizaron mejor las pruebas neuropsicológicas que los pacientes progresivos.

Por otra parte Edgar et al. (2011), en su estudio longitudinal incluyeron en el método de evaluación neuropsicológica 3 baterías: la BRB-N, la batería MACFIMS y el sistema CDR. Edgar et al. (2011) encontraron un hecho muy relevante, ninguna de las baterías utilizadas (BRB-N y MACFIMS) incluyen ninguna medición de tiempo de reacción. Las pruebas no son capaces de separar la medida de velocidad de procesamiento de la información de otros aspectos de realización la tarea, por ejemplo, el deterioro de la función motora, la velocidad de procesamiento de la información o la memoria de trabajo podría afectar a la realización del Digit Symbol Sustitution Test (DSST), SDMT o PASAT; la velocidad de procesamiento de la información, el lenguaje o funciones ejecutivas podría afectar a las puntuaciones del COWAT; y el deterioro de la memoria o la velocidad de procesamiento de la información podría afectar a los resultados del SRT, CVLT2 y BVMTR. Uno de los grandes puntos a favor de la investigación de Edgar et al. (2011) es la inclusión del sistema CDR como posible para la evaluación neuropsicológica de la EM, con la que lograron identificar deterioro en velocidad de procesamiento de la información y en atención en un periodo de tiempo más breve y con una realización más sencilla para los pacientes. El CDR es una batería que podría ser validada en un futuro para evaluar en EM y una posible alternativa a las dos grandes baterías neuropsicológicas

conocidas (BRB-N y MACFIMS). En estas baterías se obtuvieron resultados similares a los ya vistos en otras investigaciones, siendo el SDMT y el PASAT los que detectaron más deterioro, afectando a la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento de la información.

Si antes habíamos comentado que Borghi et al. (2013) no habían encontrado predictores específicos de deterioro cognitivo para las diferentes etapas de la EM, pero sí que averiguaron que realizaban peor ejecución aquellos en fase primaria-progresiva, en el año 2011, en un estudio centrado en averiguar las diferentes perfiles cognitivos de pacientes con EM RR y PP, Rodrigues et al. obtuvieron que los pacientes tipo PP siempre se mostraron más deteriorados y realizaron una peor ejecución de las pruebas neuropsicológicas que los pacientes del subtipo RR, por lo que se concluyó que los perfiles de ambos tipos eran distintos. En este estudio no se aplicó ninguna de las baterías conocidas, las pruebas fueron independientes y las más sensibles resultaron ser el SDMT y el Hooper Visual Organization Test. Además, Rostì-Otajärvi et al. (2014) intentaron conocer si las quejas cognitivas en los distintos fenotipos clínicos de EM y sus etapas se asocian a las diferencias en el perfil de deterioro cognitivo. Solo se observaron pequeñas diferencias en el perfil de deterioro cognitivo de diferentes fenotipos de la enfermedad y diferentes etapas de gravedad. Los pacientes RR realizaron mejor que los SP y PP solo una de las pruebas de la BRB-N, el SDMT. Cuando se evaluaron por separado, Rostì-Otajärvi et al. (2014) encontraron que los pacientes PP mostraban mayores deterioros cognitivos que los RR y los SP.

La velocidad de procesamiento de la información, sigue siendo en la gran mayoría de investigaciones el dominio más afectado y señalado, y como se puede observar en la investigación de Sandroff et al. (2014), que cuenta con una muestra elevada ( $n=212$ ), siguen siendo los test SDMT y PASAT la forma más utilizada para evaluar este área en pacientes con EM.

Si antes comentábamos la posibilidad de utilizar sistemas alternativos como el CDR para evaluar neuropsicológicamente el deterioro cognitivo y sustituir a las baterías clásicas, Utz et al. (2013) que incluyeron en su evaluación tanto la BRB-N y la MACFIMS, tratan la posibilidad de incluir otra batería computarizada, la Visual Search Task, que ayudaría a obtener resultados válidos sobre funciones cognitivas como la exploración o la memoria visual, las cuales no están bien medidas por los test convencionales.

Una posible solución al problema que aparecía en Edgar et al. (2011) sobre la falta de medidas de tiempo de reacción la podemos encontrar en la investigación de Crivelli et al. (2012); estos decidieron sumar a la batería BRB-N la prueba Attentional Network Task (ANT),

un test computarizado de atención diseñado para evaluar todas las redes atencionales a la vez pero de forma independiente, combinando tiempos de reacción.

Lapshin et al. (2012) realizaron una interesante revisión sobre las baterías neuropsicológicas existentes para evaluar la EM y los test computarizados que evalúan función cognitiva y su posibilidad de ser aplicados para pacientes de EM. Entre estos test computarizados se encuentran el sistema CDR del que ya se ha hablado, la Automated Neuropsychology Assessment Matrix (ANAM), la Mindstreams Computerized Cognitive Battery (MCCB), el Amsterdam Neuropsychological Tasks (ANT) y el Cognitive Stability Index (CSI). Estos concluyen que las pruebas cognitivas computarizadas pueden ayudar a superar algunos de los obstáculos de la evaluación cognitiva para pacientes con EM. Todos los test/baterías fueron capaces de distinguir pacientes con EM de controles sanos, aunque muchas presentan problemas de accesibilidad para su realización, sobre todo de tipo motor, además, habría que incluir nuevas pruebas para medir la misma cantidad de dominios cognitivos que cubre la batería MACFIMS.

Volviendo a los test que más fallan los pacientes de EM con deterioro cognitivo, Goretti et al. (2010) obtuvieron resultados similares a los vistos hasta ahora, los test peor ejecutados fueron aquellos en los que se ponía a prueba la memoria verbal (SRT), la atención sostenida y la concentración (PASAT y SDMT). Como se ha visto, el SDMT es uno de los test más sensibles al deterioro cognitivo en EM, Akbar et al. (2010) decidieron realizar una versión computarizada de este test con excelentes resultados; la versión computarizada de la prueba tuvo una especificidad ligeramente menor (84% vs. 95%), pero mayor sensibilidad, que la versión convencional (71% vs. 67%). Además, al ser computarizada puede ampliar su actuación y aplicarse junto a los estudios de resonancia magnética.

Connick, Chandran, & Bak, (2013) realizaron una evaluación alternativa para evaluar las funciones cognitivas, el Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R), midiendo los siguientes dominios: atención y orientación, memoria, fluidez verbal, lenguaje y habilidad visuoespacial. Con los resultados obtuvieron dos dimensiones de deterioro. La primera cubría los mismos déficits que hasta ahora las baterías clásicas, como la atención, la fluidez verbal o la capacidad de recuerdo, altamente relacionada con el test PASAT. En la segunda en cambio, encontraron dimensiones de deterioro poco estudiadas en EM, el lenguaje y las habilidades visuoespaciales. También encontraron que los pacientes tipo PP y SP eran los que mostraban más alta frecuencia de deterioro cognitivo, incluido el lenguaje y las habilidades visuoespaciales.

Por su parte Francis et al. (2013) utilizando como muestra solo pacientes con EM tipo SP y evaluando mediante la batería MACFIMS, hallaron que estos sufrían déficits en la velocidad de procesamiento de la información.

Una evaluación distinta se puede observar también en el trabajo realizado por Demers et al. (2011), que utilizan una batería compuesta por varios test neuropsicológicos muy utilizados en otras evaluaciones ajenas a la EM, como el Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), el Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Stroop, o el Weschler Adult Intelligence Scale (WAIS), según los autores con estos cubren mejor las funciones cognitivas que suelen estar afectadas en pacientes de EM, poniendo especial atención en las funciones ejecutivas. El RAVLT fue el test más sensible y en el que más diferencias hubo entre grupos en su ejecución.

Finalmente Ozcan et al. (2014) nos ofrecen datos de su evaluación neuropsicológica realizada aplicando la BRB-N en la que encontraron que el 78% de los pacientes con deterioro cognitivo puntuaba más bajo en el PASAT y el 63,2% lo hacían en el SDMT, lo cual confirma lo visto hasta ahora en la mayoría de estudios.

Como dicen Tuncer, Midi & Feyzioglu (2012), debería incluirse la evaluación neuropsicológica y cognitiva en los seguimientos rutinarios de pacientes con EM.

### **Otras variables**

#### **Depresión**

Igual que el deterioro cognitivo, la depresión es muy frecuente en los enfermos de EM y afecta aproximadamente al 18-54% de los pacientes (Goretti et al., 2010; Jougleux-Vie et al., 2014). La prevalencia de la sintomatología depresiva en los pacientes de EM es relativamente elevada cuando se compara con población afectada por enfermedades crónicas y neurológicas con similar incapacidad física (Langdon et al., 2012). Diversos estudios han observado una relación entre la sintomatología depresiva y el deterioro cognitivo en pacientes de EM, pudiendo agravar los síntomas cognitivos (Jougleux-Vie et al., 2014; Rosti-Otajärvi et al., 2014). La depresión se evalúa en EM mediante la Expanded Disability Status Scale, y se lleva a cabo acompañando a la evaluación neuropsicológica, como se puede observar en casi todas las investigaciones de la literatura utilizada en esta revisión (Tabla 2.).

#### **Fatiga**

También cerca del 80% de los pacientes con EM experimenta fatiga, síntoma que interfiere con sus funciones cognitivas, aunque no ha sido totalmente confirmado en investigaciones de evaluación cognitiva (Langdon et al., 2012).

La fatiga ocurre entre el 53-83% de pacientes con EM. Aproximadamente entre 30-55% de pacientes consideran la fatiga como el síntoma más incapacitante. Puede ocurrir en todas las

formas de EM y en cualquier etapa y puede influir en el 41% y en el funcionamiento/interacción social en el 25% de los pacientes con EM (Jougleux-Vie et al., 2014). Se ha asociado con déficit cognitivo. Se admite que el deterioro cognitivo puede causar aumento de la fatiga derivada de la necesidad de un esfuerzo mayor (que incluso puede provocar agotamiento), pero el aumento de la fatiga, en sí mismo, no da como resultado la reducción del rendimiento de las funciones cognitivas (Ferreira, 2010).

Por estos motivos, deben realizarse exámenes para evaluar la depresión y la fatiga, ya que son síntomas que tienen un impacto reconocido en las habilidades cognitivas (Guimarães & Sá, 2012).

### Conclusión

En conclusión, los resultados que arroja la revisión sistemática realizada indican que más del 50 % de los pacientes diagnosticados de EM sufren de algún tipo de déficit cognitivo. La EM es una enfermedad que afecta a personas jóvenes, que se encuentran en pleno rendimiento social y laboral, por lo que resulta de vital importancia realizar una evaluación de las funciones cognitivas a lo largo del desarrollo de la enfermedad para poder realizar una intervención a nivel global que permita retrasar el desarrollo de la enfermedad y permitir al paciente un periodo más largo y una mejor calidad de vida (Foley et al., 2010). También debería tenerse en cuenta esta evaluación neuropsicológica en los primeros pasos de la enfermedad, ya que toda prueba neuropsicológica que sea fiable y capaz de discriminar entre pacientes con EM y adultos sanos ayudará en los diagnósticos de los enfermos de EM (Borghi et al., 2013).

Se puede deducir del análisis de los estudios incluidos en esta revisión que existen una serie de pruebas y baterías neuropsicológicas que son las más utilizadas para evaluar deterioro cognitivo y que son una buena herramienta para ello. En 31 artículos, se hace referencia a 4 baterías 22 test distintos, evaluando hasta ocho dominios cognitivos. Los test más utilizados y que demostraron tener una mayor sensibilidad y especificidad a la EM fueron el Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) y el Symbol Digit Modalities Test (SDMT) en todas sus variantes de aplicación. Los dominios cognitivos evaluados por las baterías/test utilizados en las 31 investigaciones de esta revisión fueron atención, memoria, aprendizaje verbal y visuoespacial, velocidad de procesamiento de información, funciones ejecutivas, razonamiento abstracto y resolución de problemas. Los dominios cognitivos en los que más deterioro sufren los pacientes de EM según los estudios analizados, son la velocidad de procesamiento de información, las funciones ejecutivas (incluyendo atención) y la memoria (Borghi et al., 2013; Ferreira, 2010; Francis et al., 2013; Goretti et al., 2010; Guimarães & Sá, 2012; Jougleux-Vie et al., 2014; Niino et al., 2014; Özcan et al., 2014; Sandroff et al., 2014; Wieder et al., 2013). Además se

encontró que el dominio más afectado y menos evaluado fue el visuoespacial, debido a que son menos las pruebas neuropsicológicas que evalúan esta área (Connick, Chandran, & Bak, 2013; Utz et al., 2013). Sería recomendable realizar siempre el BVMTR, incluido en la batería MACFIMS pero no en la BRB-N, que evalúa de forma muy satisfactoria el dominio visuoespacial o discutir la posibilidad de añadir pruebas computarizadas como la Visual Search Task, en la que se obtuvieron muy buenos resultados evaluando la exploración y la memoria visual (Utz et al., 2013)

Como se comenta en el apartado correspondiente, es importante y necesario valorar otras variables como la depresión y la fatiga antes de administrar las pruebas o baterías neuropsicológicas, ya que tienen un impacto directo en la realización y los resultados de las pruebas de evaluación cognitiva (Crivelli et al., 2012; Guimarães & Sá, 2012; Langdon et al., 2012).

No menos importante es lo deducido de esta revisión acerca de los test/baterías computarizadas y su posible aplicación en pacientes de EM. Los test cognitivos computarizados podrían ayudar a mejorar algunos de los obstáculos de la evaluación cognitiva para pacientes de EM (Edgar et al., 2011). Todas las baterías computarizadas analizadas (ANT, CDR, ACE-R) fueron capaces de distinguir pacientes con EM de sujetos sanos, aunque todavía deben mejorar, teniendo en cuenta el problema motor que puede suponer a este tipo de población su ejecución, aumentando el tamaño de las muestras en las investigaciones y prestando mayor atención a las variables neurológicas que pueden influir en la cognición (Lapshin et al., 2012). En general, en un futuro deberían incluir más pruebas que cubran todos los dominios cognitivos comentados anteriormente, ya que algunos de estos no son evaluados en los test/baterías computarizadas.

Respecto a los enfermos y sus perfiles cognitivos, los pacientes con EM de tipo progresivo (PP, SP), suelen ser los aquellos en los que el deterioro cognitivo es más alto, afectando a la velocidad de procesamiento de información, las funciones ejecutivas (incluyendo atención), la memoria e incluso funciones visuoespaciales, mientras que en aquellos en fase recurrente-remitente, los dominios más afectados fueron sobre todo la velocidad de procesamiento de la información y la memoria (Rodrigues et al., 2011; Rosti-Otajärvi, Ruutiainen, et al., 2014). De todas maneras, para conocer más acerca de los subtipos de la enfermedad y los perfiles de deterioro cognitivo que presentan, deberían realizarse nuevas investigaciones con muestras mucho mayores de todas las formas existentes de EM (Baumstarck-Barrau et al., 2011; Rosti-Otajärvi, Ruutiainen, et al., 2014).

En resumen, no hay un consenso claro en la definición de deterioro cognitivo en EM ya que en unos estudios se establece a partir de la comparación con controles sanos y en otros no,

de la misma forma que no hay unas normas básicas a seguir en cuanto a la evaluación neuropsicológica (Benedict et al., 2012; Langdon et al., 2012). De acuerdo a lo visto en esta revisión, cada vez son más investigadores los que usan métodos similares, por lo que, en general, se recomienda la creación de un comité de expertos en el que se investigue la posibilidad de establecer unos protocolos y pautas de actuación para la evaluación neuropsicológica en EM, así como una batería única que permita lograr evidencias, y así recomendar su incorporación en el diagnóstico.

### Referencias.

- Akbar, N., Honarmand, K., Kou, N., & Feinstein, A. (2011). Validity of a computerized version of the symbol digit modalities test in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 258(3), 373–9. doi:10.1007/s00415-010-5760-8
- Baumstarck-Barrau, K., Simeoni, M.-C., Reuter, F., Klemina, I., Aghababian, V., Pelletier, J., & Auquier, P. (2011). Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. *BMC Neurology*, 11(1), 17. doi:10.1186/1471-2377-11-17
- Benedict R. H. B., Fischer J. S., Archibald C. J., Arnett P. A., Beatty W. W., Bobholz J., ... Munschauer F. (2002). Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *The Clinical Neuropsychologist*; 16, 381–97.
- Benedict, R. H. B., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., ... Langdon, D. (2012). Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurology*, 12(1), 55. doi:10.1186/1471-2377-12-55
- Borghi, M., Cavallo, M., Carletto, S., Ostacoli, L., Zuffranieri, M., Picci, R. L., ... Malucchi, S. (2013). Presence and significant determinants of cognitive impairment in a large sample of patients with multiple sclerosis. *PloS One*, 8(7), e69820. doi:10.1371/journal.pone.0069820
- Connick, P., Chandran, S., & Bak, T. H. (2013). Patterns of cognitive dysfunction in progressive MS. *Behavioural Neurology*, 27(3), 259–65. doi:10.3233/BEN-120286
- Crivelli, L., Farez, M. F., González, C. D., Fiol, M., Amengual, A., Leiguarda, R., & Correale, J. (2012). Alerting network dysfunction in early multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 18(4), 757–63. doi:10.1017/S1355617712000410
- Demers, M., Rouleau, I., Scherzer, P., Ouellet, J., Jobin, C., & Duquette, P. (2011). Impact of the Cognitive Status on the Memory Complaints in MS Patients.
- Edgar, C., Jongen, P. J., Sanders, E., Sindic, C., Goffette, S., Dupuis, M., ... Wesnes, K. (2011). Cognitive performance in relapsing remitting multiple sclerosis: a longitudinal study in daily practice using a brief computerized cognitive battery. *BMC Neurology*, 11(1), 68. doi:10.1186/1471-2377-11-68
- Ferreira, B. (2010). Cognitive deficits in multiple sclerosis A systematic review, 68(March), 632–641.
- Foley, F. W., Benedict, R. H. B., Gromisch, E. S., & Deluca, J. (2010). and Treatment for Cognitive.
- Francis, P. L., Jakubovic, R., O'Connor, P., Zhang, L., Eilaghi, a, Lee, L., ... Aviv, R. I. (2013). Robust perfusion deficits in cognitively impaired patients with secondary-progressive multiple sclerosis. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 34(1), 62–7. doi:10.3174/ajnr.A3148
- Goretti, B., Portaccio, E., Zipoli, V., Hakiki, B., Siracusa, G., Sorbi, S., & Amato, M. P. (2010). Impact of cognitive impairment on coping strategies in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 112(2), 127–30. doi:10.1016/j.clineuro.2009.10.019
- Guimarães, J., & Sá, M. J. (2012). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 3(May), 74. doi:10.3389/fneur.2012.00074
- Jougleux-Vie, C., Duhin, E., Dekens, V., Outteryck, O., Vermersch, P., & Zéphir, H. (2014). Does fatigue complaint reflect memory impairment in multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis International*, 2014, 692468. doi:10.1155/2014/692468
- Kalinowska-Łyszczař, A., Pawlak, M. a, Michalak, S., & Losy, J. (2012). Cognitive deficit is related to immune-cell beta-NGF in multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 321(1-2), 43–8. doi:10.1016/j.jns.2012.07.044

- Kollendorfer, K., Krajnik, J., Woitek, R., Freiherr, J., Prayer, D., & Schöpf, V. (2013). Altered likelihood of brain activation in attention and working memory networks in patients with multiple sclerosis: an ALE meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(10 Pt 2), 2699–708. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.09.005
- Langdon, D. W., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., ... Benedict, R. H. B. (2012). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis (Hounds Mills, Basingstoke, England)*, 18(6), 891–8. doi:10.1177/1352458511431076
- Lapshin, H., O'Connor, P., Lanctôt, K. L., & Feinstein, A. (2012). Computerized cognitive testing for patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 1(4), 196–201. doi:10.1016/j.msard.2012.05.001
- Müller, M., Esser, R., Kötter, K., Voss, J., Müller, A., & Stellmes, P. (2013). Third ventricular enlargement in early stages of multiple sclerosis is a predictor of motor and neuropsychological deficits: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 3(9), e003582. doi:10.1136/bmjopen-2013-003582
- Niino, M., Mifune, N., Kohriyama, T., Mori, M., Ohashi, T., Kawachi, I., ... Kikuchi, S. (2014). Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology*, 14, 3. doi:10.1186/1471-2377-14-3
- Özcan, M., İnce, B., & Bingöl, A. (2014). Association between smoking and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychiatric* ..., 1715–1719. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4166212/>
- Pöttgen, J., Dziobek, I., Reh, S., Heesen, C., & Gold, S. M. (2013). Impaired social cognition in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(5), 523–8. doi:10.1136/jnnp-2012-304157
- Rao S. M. (1990). The Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis. *Medical College of Wisconsin*.
- Rodrigues, D., Paes, R. A., Cristina, C., Vasconcelos, F., Landeira-fernandez, J., Maria, R., & Alvarenga, P. (2011). Different cognitive profiles of Brazilian patients with relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis, 69(May), 590–595.
- Rosti-Otajärvi, E., Mäntynen, A., Koivisto, K., Huhtala, H., & Hämäläinen, P. (2014). Predictors and impact of the working alliance in the neuropsychological rehabilitation of patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 338(1-2), 156–61. doi:10.1016/j.jns.2013.12.039
- Rosti-Otajärvi, E., Ruutiainen, J., Huhtala, H., & Hämäläinen, P. (2014). Cognitive performance profile in different phenotypes of MS with cognitive complaints. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 3(4), 463–472. doi:10.1016/j.msard.2014.01.003
- Sandroff, B. M., Dlugonski, D., Pilutti, L. a., Pula, J. H., Benedict, R. H. B., & Motl, R. W. (2014). Physical activity is associated with cognitive processing speed in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 3(1), 123–128. doi:10.1016/j.msard.2013.04.003
- Simpson P. M., Surmon D. J., Wesnes K. A., & Wilcock G. R. (1991) The cognitive drug research computerised assessment system for demented subjects: A validation study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 6, 95-102.
- Sonder, J. M., Mokkink, L. B., van der Linden, F. a H., Polman, C. H., & Uitdehaag, B. M. J. (2012). Validation and interpretation of the Dutch version of the Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire. *Journal of the Neurological Sciences*, 320(1-2), 91–6. doi:10.1016/j.jns.2012.06.024

- Utz, K. S., Hankeln, T. M. a, Jung, L., Lämmer, A., Waschbisch, A., Lee, D.-H., ... Schenk, T. (2013). Visual search as a tool for a quick and reliable assessment of cognitive functions in patients with multiple sclerosis. *PloS One*, 8(11), e81531. doi:10.1371/journal.pone.0081531
- Van Vliet, R., Hoang, P., Lord, S., Gandevia, S., & Delbaere, K. (2013). Falls efficacy scale-international: a cross-sectional validation in people with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94(5), 883–9. doi:10.1016/j.apmr.2012.10.034
- Wieder, L., Gädé, G., Pech, L. M., Zimmermann, H., Wernecke, K.-D., Dörr, J.-M., ... Brandt, A. U. (2013). Low contrast visual acuity testing is associated with cognitive performance in multiple sclerosis: a cross-sectional pilot study. *BMC Neurology*, 13(1), 167. doi:10.1186/1471-2377-13-167