

Neuropsicología de la esclerosis múltiple primaria progresiva

R.A. Paes^{a,b}, R.M.P. Alvarenga^a, C.C.F. Vasconcelos^{a,c},
M.A. Negreiros^c, J. Landeira-Fernández^{d,e}

NEUROPSICOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA

Resumen. Introducción. El deterioro cognitivo es un síntoma de esclerosis múltiple (EM); sin embargo, en la forma primaria progresiva de la enfermedad (EMPP), los datos sobre la prevalencia y el tipo de deterioro cognitivo son controvertidos. Objetivo. Evaluar la frecuencia del deterioro cognitivo, de acuerdo con los criterios diagnósticos definidos por Thompson et al, en pacientes brasileños con EMPP que acuden a un centro de derivación para el tratamiento de la EM en Río de Janeiro, Brasil. Sujetos y métodos. Se utilizó una serie de pruebas neuropsicológicas para evaluar las siguientes funciones cognitivas: cribado de la demencia, atención/concentración, velocidad del procesamiento de la información, fluidez verbal, memoria y pensamiento abstracto/conceptual. Se utilizó la escala de Beck para evaluar los trastornos del estado de ánimo. Se evaluó a 26 pacientes con EMPP y a 26 controles pareados por sexo, edad y nivel de estudios. El análisis estadístico se basó en el estudio realizado por Rao. Resultados. La frecuencia del deterioro cognitivo en los pacientes con EMPP en el presente estudio fue del 50%. Las funciones cognitivas más afectadas fueron: la memoria reciente (60%), la fluidez verbal (40%) y la velocidad del procesamiento de la información (40%). La depresión fue más común en los pacientes con EMPP en comparación con el grupo de control; sin embargo, no se encontró ninguna asociación entre el deterioro cognitivo y la depresión. Conclusión. Estos resultados confirman la presencia de deterioro cognitivo en los pacientes con EMPP y enfatizan la necesidad de realizar más estudios con tamaños de muestra más grandes. [REV NEUROL 2009; 49: 343-8]

Palabras clave. Afectación cognitiva. Deterioro cognitivo. Esclerosis múltiple primaria progresiva. Evaluación neuropsicológica. Pruebas neuropsicológicas.

INTRODUCCIÓN

El deterioro cognitivo es un síntoma de esclerosis múltiple (EM) y se calcula que el 50-60% de los pacientes desarrolla alguna forma de deterioro cognitivo [1,2], independientemente de la evolución clínica de la enfermedad [3,4]. Las funciones cognitivas, como la velocidad del procesamiento de la información y la memoria, resultan afectadas con frecuencia, y ya se han descrito en las publicaciones médicas [1,2,5,6].

Una revisión de la bibliografía médica revela las principales funciones cognitivas afectadas y la frecuencia de los déficit cognitivos en las formas recidivante remitente (EMRR) y crónica progresiva (EMCP) de la enfermedad, pero no distingue los subtipos primaria progresiva (EMPP) y secundaria progresiva (EMSP) de la EM [7-9]. La clasificación de la EMCP se eliminó tras unos estudios realizados en la década de los noventa que pusieron de manifiesto diferencias fisiopatológicas entre las formas progresivas [3,10-12], con la conclusión de que la EM tiene un perfil cognitivo diferente de acuerdo con la forma clínica de la enfermedad [3,4,13]. En los estudios realizados sobre la capacidad intelectual, incluso cuando se definió la evolución clínica de la EM, la mayoría se relacionaban con la forma más común de la enfermedad, la EMRR [14-16]. Los estudios en los que las tres formas de la enfermedad están diferenciadas [3,4,17] describieron un elevado índice de deterioro cognitivo y déficit cog-

nitivo grave en la EMSP [17,18] comparado con la EMRR y la EMPP. Sólo un estudio describió diferencias estadísticamente significativas entre las tres formas de la enfermedad [17]; sin embargo, no se presentaron datos sobre la frecuencia de déficit en cada una de las formas clínicas de la EM. En estos estudios, el tamaño de la muestra de los pacientes con EMPP solía ser más pequeño que el de los pacientes con EMRR.

La EMPP es una forma progresiva de la enfermedad que corresponde al 10% de los casos [12,19,20] y se clasifica como progresiva desde su inicio, con una meseta ocasional y mejoría mínima temporal aceptada sin presencia de ningún ataque definido [10]. Clínicamente, se caracteriza por una afectación cerebral menor y, por consiguiente, una menor probabilidad de deterioro cognitivo [2]. Los estudios en el área de la capacidad intelectual en la EM han puesto a debate la presencia de afectación cognitiva en la EMPP. Una revisión de la bibliografía médica puso de manifiesto una escasez de publicaciones sobre la frecuencia de los déficit cognitivos en esta forma de la enfermedad [13,20]. La tabla I presenta las principales funciones cognitivas afectadas y las pruebas neuropsicológicas identificadas como anormales en la EMPP. La mayoría de estudios describieron un deterioro de las funciones cognitivas y resultados anormales de las pruebas. De hecho, sólo dos estudios mostraron la frecuencia de los déficit cognitivos en la EMPP [13,21], y los resultados de estos dos estudios son divergentes, con índices del 7 y del 50%, respectivamente.

En una cohorte de pacientes brasileños que recibían atención en el Hospital da Lagoa en Río de Janeiro, Brasil, tras un tiempo de evolución medio de la enfermedad de ocho años, la investigación de la función cognitiva en un grupo de casos de EMPP que utilizaba métodos clínicos tradicionales identificó el deterioro cognitivo sólo en el 10% de los pacientes [22]. Entonces, se decidió someter a estos pacientes a una serie de pruebas neuropsicológicas y analizar la frecuencia del deterioro cogniti-

Aceptado tras revisión externa: 03.06.09.

^a Universidad Federal del Estado de Río de Janeiro (UniRio). Hospital Universitario Gaffrée e Guinle. ^b Curso de Psicología. Faculdades Maria Theresza. ^c Consultas Externas de Neurología. Hospital da Lagoa. ^d Departamento de Psicología, Universidad Católica Pontificia de Río de Janeiro. ^e Curso de Psicología. Universidade Estácio de Sá. Río de Janeiro, Brasil.

Correspondencia: Dra. Renata Alves Paes. Hospital Universitario Gaffrée e Guinle. Rua Mariz e Barros, 775. Tijuca, Río de Janeiro, Brasil. E-mail: renataa.paes@globo.com

© 2009, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla I. Principales estudios sobre las alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP).

Estudios	Participantes (EMPP)	Frecuencia	Funciones cognitivas	Funciones cognitivas deterioradas	Pruebas con resultados anormales
Comi et al [13]	18	7%	ACR, STM, VSA, ATT, LANG	ACR, LTM, VSA	WST, WCST, SS, CSS, JLOT
Kujala et al [23]	6	NIR	ATT	NDMS	NDMS
Foong et al [3]	13	NIR	ATT, STM	ATT, MEM	SDMT, SCT, CANTAB
Gaudino et al [17]	18	NIR	MEM, INT, SIP, ACR	VLEARN, MEM, LANG	CLTR, WLG
Solari et al [21]	31	50%	MEM, SIP, LANG	NDMS	NDMS
Sonneville et al [4]	19	NIR	SFA, EF, SIP	SIP, SFA	NDMS
Benedict et al [6]	17	NIR	VF, MEM, SIP, EF, VSA	NDMS	NDMS
Denney et al [24]	17	NIR	EF, SIP, LEARN, MEM	SIP	SCT
Huijbregts et al [25]	55	NIR	LTM, SIP, LEARN, VSM, VF	SIP, VF, MEM	LTS, SDMT, 10/36, WLG
Kraus et al [26]	23	NIR	INT, VF, MEM, EF, ACR	GCI, MEM	CVLT, SWLG, MWCST
Collo et al [27]	23	NIR	LEARN, MEM, SIP, VF	SIP	NDMS
Denney et al [28]	20	NIR	EF, SIP	SIP	SCT
Sepulcre et al [29]	11	NIR	VVM, ATT, EF, VF	NDMS	NDMS
Lasprilla et al [30]	8	NIR	MEM, SIP, ATT, EF, LANG, VSA	NDMS	NDMS

10/36: prueba de memoria espacial 10/36 (*10/36 Spatial Recall Test*); ACR: razonamiento abstracto/conceptual (*abstract/conceptual reasoning*); ATT: atención; CANTAB: batería automatizada de test neuropsicológicos de Cambridge; CLTR: recuerdo consistente a largo plazo (*consistent long-term retrieval*); CSS: test *supraspan* de Corsi; CVLT: test de aprendizaje verbal de California (*California Verbal Learning Test*); EF: función ejecutiva; GCI: deterioro cognitivo global (*global cognitive impairment*); INT: inteligencia; JLOT: test de orientación de las líneas y para la orientación topográfica (*Judgment of Line Orientation Test*); LANG: lenguaje; LEARN: aprendizaje (*learning*); LTM: memoria a largo plazo (*long-term memory*); LTS: almacenamiento a largo plazo (*long-term storage*); MEM: memoria; MWCST: test modificado de clasificación de tarjetas de Wisconsin (*Modified Wisconsin Card Sorting Test*); NDMS: no discriminado en la metodología del estudio; NIR: no indicado en los resultados; SCT: test de colores de Stroop; SDMT: test de símbolos y dígitos (*Symbol Digit Modalities Test*); SFA: atención focal sostenida; SIP: velocidad del procesamiento de la información (*speed of information processing*); SS: historia corta (*short story*); STM: memoria a corto plazo (*short-term memory*); SWLG: generación de listas de palabras semánticas (*semantic word list generation*); VF: fluidez verbal (*verbal fluency*); VLEARN: aprendizaje verbal (*verbal learning*); VSA: capacidad visuoespacial; VSM: memoria visuoespacial; VVM: memoria visual y verbal; WCST: test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test*); WLG: test de generación de listas de palabras (*Word List Generation Test*); WST: test de clasificación de Weigl (*Weigl's Sorting Test*).

vo en los pacientes con EMPP, comparando los resultados con los que se describieron en las publicaciones médicas (Tabla II).

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

En este estudio, se investigó a 26 pacientes con EMPP diagnosticados de acuerdo con los criterios definidos por Thompson et al [11], que recibían atención en el Departamento de Neurología del Hospital da Lagoa en Río de Janeiro, Brasil, entre enero de 2004 y diciembre de 2006. Tras la confirmación del diagnóstico y la estadificación de las disfunciones y la discapacidad conforme a los sistemas funcionales/escala ampliada del estado de discapacidad (FS/EDSS, *Functional Systems/Expanded Disability Status Scale*) [31], los pacientes fueron remitidos a la clínica de neuropsicología y se les invitó a participar en el estudio, tras lo cual fueron evaluados por uno de los investigadores [32]. La tabla III enumera las características demográficas de los pacientes con EMPP y los controles, e incluye el tiempo de evolución de la enfermedad, la puntuación en la EDSS, el nivel de estudios, el sexo y la categorías de Thompson et al [11]. La puntuación en la EDSS no se consideró como un criterio de exclusión.

Un número igual de controles adultos sanos fueron pareados con los pacientes por la edad (± 3 años), los años de escolarización (± 1 año) y el sexo. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado antes de inscribirse en el estudio, que fue aprobado previamente por el Comité de Evaluación para Investigaciones (*Internal Review Board*) del Hospital Universitario Gaffrée e Guinle.

Se realizó una entrevista a los pacientes y los controles para excluir a cualquier individuo con antecedentes de drogadicción o que estuviera to-

mando psicofármacos, y para investigar la presencia de cualquier otra enfermedad neurológica o clínica capaz de afectar a la capacidad intelectual.

Evaluación neuropsicológica

Se utilizó la serie de pruebas mostradas en la tabla I, usadas previamente por Negreiros et al [33,34] en pacientes con EMPP en el Hospital da Lagoa.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se basó en el estudio realizado por Rao et al [1]. Los resultados se presentaron como promedios y desviaciones estándar. Se utilizó la prueba *t* de Student bilateral para detectar diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento entre los pacientes con EMPP y el grupo de control en cada paso en las pruebas, para un total de 27 variables cognitivas. La prueba *t* de Student se utilizó para comparar el porcentaje de pacientes con EMPP con pruebas anormales y los pacientes del grupo de control ($p < 0,05$). Las pruebas se clasificaron por orden de gravedad de acuerdo con el grado de sensibilidad obtenido. La prueba de χ^2 se utilizó para identificar las diferencias en porcentajes entre los dos grupos (Tabla IV).

La regresión múltiple se utilizó para cada una de las variables cognitivas (variables dependientes) y variables demográficas, como el sexo, la edad y los años de escolarización (variables independientes). Se obtuvo el residuo estandarizado para cada una de las variables restando las puntuaciones respectivas tras la regresión múltiple de cada una de las puntuaciones crudas. El grado en el que cada una de estas variables resultó afectada se definió como la medida del percentil 5 de la puntuación del residuo estandarizado del grupo de control.

El deterioro cognitivo en la EMPP se definió como percentil 95 del número total de déficit en los índices cognitivos del grupo de control. La fre-

Tabla II. Evaluación neuropsicológica, incluyendo una serie completa de pruebas aplicadas a pacientes y controles.

Función cognitiva	Prueba neuropsicológica
Cribado de la demencia	Test minimental de Folstein [35] (<i>Minimental State Examination</i>)
	Test de información-memoria-concentración de Blessed-Roth (<i>Blessed-Roth Information-Memory-Concentration Test</i>) [35,36]
Atención/concentración	Prueba de amplitud de dígitos directa e inversa (<i>Digit Span Forward and Backward</i>) [37]
Velocidad del procesamiento de la información	Prueba de sustitución de símbolos digitales [33]
Fluidez verbal	Test de asociación controlada de palabras (<i>Controlled Oral Word Association Test</i>) [35] Semántica: animales y frutas Fonética: F-A-S
Memoria	Prueba de memoria evocada por estimulaciones (<i>Enhanced Cued Recall Test</i>) [35] Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>) [35]
Pensamiento abstracto	Matrices progresivas de Raven [38]
Trastornos del estado de ánimo	Cuestionario de ansiedad de Beck [39] Cuestionario de depresión de Beck [39]

Tabla III. Características demográficas de los pacientes y controles.

	EMPP	Controles
Evolución de la enfermedad		
< 5 años	3 (11%)	-
6-12 años	14 (54%)	-
> 13 años	9 (35%)	-
EDSS		
< 3	3 (11%)	-
3,5-6	9 (35%)	-
> 6,5	14 (54%)	-
Estudios	11,6 ± 3,4	11,6 ± 3,3
Edad	49,9 ± 8,2	49,0 ± 8,4
Sexo		
Varón	38,5%	38,5%
Mujer	61,5%	61,5%
Categorías de Thompson et al ^a		
Definidas	19	-
Indefinidas	7	-

EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; EMPP: esclerosis múltiple primaria progresiva. ^a Criterios diagnósticos de Thompson et al (2000). EMPP definida: evolución clínica de un año como mínimo, líquido cefalorraquídeo positivo y resonancia magnética (RM) positiva o RM indefinida y potenciales evocados visuales (PEV) retardados. EMPP probable: evolución clínica de un año como mínimo, anomalías del líquido cefalorraquídeo y signos indefinidos en la RM o PEV retardados. Por otro lado, evolución clínica de un año como mínimo y anomalías en la RM o hallazgos indefinidos en la RM y PEV retardados (sin embargo, líquido cefalorraquídeo no investigado o negativo).

cuencia del déficit cognitivo se calculó a partir de la diferencia en los porcentajes de los pacientes con EMPP y los controles, con un elevado índice de pruebas fallidas.

RESULTADOS

Frecuencia del deterioro cognitivo

La frecuencia del deterioro cognitivo en esta muestra fue del 50%. Los pacientes con EMPP presentaron tasas de fracaso mayores en los 27 índices cognitivos en comparación con el grupo de control ($t_{50} = 4,6; p < 0,001$). La frecuencia del déficit cognitivo fue del 61,5% en los pacientes con EMPP y del 11,5% en el grupo de control.

Función cognitiva anormal y pruebas anormales

La tabla IV muestra el rendimiento más pobre de los pacientes en el grupo de EMPP comparado con el grupo de control ($p < 0,05$) en algunas pruebas, listado en orden de grado de deterioro y de acuerdo con el grado de sensibilidad.

En la evaluación neuropsicológica, los pacientes con EMPP presentaron un promedio de 6,8 ± 0,9 más de pruebas anormales en comparación con los controles (2,1 ± 0,4).

Se determinó que la memoria a largo plazo era la variable más sensible. Alrededor del 60% de los pacientes con EMPP presentaban déficit en la memoria inmediata (después de leer la lista B) del test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT,

Rey Auditory Verbal Learning Test) y déficit en la primera evocación libre de la prueba de memoria evocada por estimulaciones (ECR, *Enhanced Cued Recall Test*), como describió Buschke. Se encontró que el reconocimiento no estaba afectado (15,4%; $p > 0,01$). Estos índices de memoria a largo plazo calculados mediante el RAVLT y la ECR indican que los déficit de memoria y de aprendizaje existen en este grupo de pacientes.

La fluidez verbal y la prueba de sustitución de símbolos digitales (*Digital Symbol Substitution Test*) fueron otras variables cognitivas sensibles. Alrededor del 40% de los pacientes con EMPP presentaba déficit, principalmente en la fluidez verbal fonémica respecto a la letra 'A'.

La tasa de fluidez verbal fonémica con las letras 'S' y 'F' fue del 34,6%, la fluidez semántica (nombres de frutas) fue del 30,8% y el razonamiento abstracto/conceptual fue del 34,6%. Los déficit no fueron significativos en ninguna de las demás pruebas ($p > 0,01$).

Correlación con otras variables de la enfermedad

Escala EDSS y alteraciones cognitivas

No se encontró ninguna correlación entre los déficit cognitivos y la gravedad de la enfermedad de acuerdo con la puntuación en la EDSS ($r = -0,04; p > 0,8$).

Trastornos del estado de ánimo

Veinticinco pacientes respondieron a los cuestionarios de ansiedad y depresión de Beck. Respecto a la ansiedad, no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos (12,6 ± 10,7 en los pacientes y 9,5 ± 10,7 en los controles) ($t_{45} = 0,9; p > 0,3$). Sin embargo, en el caso de la depresión, se encontró que los pacientes con EMPP estaban más deprimidos (14,6 ± 8,5 en los pacientes comparado con 5,5 ± 4,2 en los controles) ($t_{45} = 4,6; p > 0,01$). No se encontró ninguna correlación entre la depresión y el deterioro cognitivo ($r = 0,15$).

DISCUSIÓN

En los estudios pioneros de Rao et al [1,40], se informa de que la tasa de resultados anormales de las pruebas neuropsicológicas en pacientes con formas progresivas diferentes de EM es de alrededor del 60%. En la EMPP, los resultados son discordantes.

En un estudio realizado en 31 pacientes, 17 con EMSP y 14 con EMPP, Comi et al [13] describieron una tasa de deterioro cognitivo del 53% en pacientes con EMSP y del 7% en pacientes con EMPP. Solari et al [21] no especificaron el número de pacientes con EMPP, pero informaron de que el 50% de ellos presentaba deterioro cognitivo. Los datos encontrados en el presente estudio confirman este elevado índice de deterioro cognitivo en los pacientes con EMPP (50%).

En este estudio, se incluyó a los pacientes con puntuaciones en la EDSS consideradas graves (6,5-8), porque la mayoría de la población de pacientes tenía puntuaciones en la EDSS consideradas entre moderado y grave. Por lo tanto, la presente muestra es representativa de la población de pacientes con EMPP que recibieron atención en el Hospital da Lagoa, un centro de derivación para el tratamiento de esta enfermedad en Río de Janeiro, Brasil, donde se llevó a cabo este estudio. De acuerdo con los resultados publicados por otros investigadores, no se encontró ninguna correlación en el presente estudio entre el deterioro cognitivo y el tiempo de evolución de la enfermedad o discapacidad neurológica de acuerdo con la puntuación en la EDSS [1-4,8,16].

Respecto al deterioro cognitivo y la enfermedad psicopatológica, la depresión fue más común en los pacientes con EMPP en comparación con los controles. Aunque la mayoría de pacientes estaba deprimida, en este estudio no se encontró la correlación entre la depresión y el deterioro cognitivo descrito por otros investigadores [1,6,8,41].

Se encontró una alteración de la fluidez verbal, concretamente, respecto a la fluidez fonémica con la letra 'A'. Se encontró que la letra 'S' y la fluidez verbal semántica para las frutas también estaban afecta-

Tabla IV. Media (EEM) de las pruebas de los 27 índices cognitivos en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) y sujetos sanos del grupo de control. También se presentan el valor de *p* de la comparación de la prueba *t* bilateral entre los dos grupos, el porcentaje de pacientes con EMPP por debajo del percentil 5 del grupo de control (% EM < p5) y el orden de colocación de todos estos porcentajes.

Pruebas neuropsicológicas	EMPP	Control pareado	<i>p</i>	% EM < p5	Orden
Cribado de la demencia					
MMSE	26,9 (2,5)	28,5 (1,2)	< 0,01	30,8%	10
MIC	1,57 (1,5)	1,61 (2,1)	> 0,01	0,0%	24
Atención/concentración					
Símbolo digital	40,23 (9,3)	48,19 (8,1)	< 0,01	38,5%	4
Memoria					
Corto plazo					
Amplitud de dígitos					
Directa	5,85 (1,1)	6,03 (0,8)	> 0,01	15,4%	19
Inversa	3,62 (1,1)	4,2 (0,8)	> 0,01	23,1%	15
Largo plazo					
RAVLT					
RAVLT 1	4,77 (1,2)	6 (2,1)	> 0,01	0,0%	24
RAVLT 2	6,81 (1,7)	8,88 (2,6)	< 0,01	19,2%	18
RAVLT 3	7,88 (2,3)	10,15 (2,5)	< 0,01	23,1%	15
RAVLT 4	8,69 (2,7)	11,46 (2,3)	< 0,01	38,5%	4
RAVLT 5	9,38 (2,4)	11,96 (2,1)	< 0,01	34,6%	7
RAVLT-memoria 1	5,46 (2,9)	9,5 (3,3)	< 0,01	57,7%	1
RAVLT-memoria 2	5,92 (3,2)	9,23 (3,3)	< 0,01	23,1%	15
RAVLT-reconocimiento	27,34 (2,2)	28,34 (1,9)	> 0,01	11,5%	21
BECRT					
Libre 1	9,84 (2,1)	12,23 (1,9)	< 0,01	57,7%	1
Libre 2	11,42 (2,2)	13,23 (1,3)	< 0,01	38,5%	4
Libre 3	12,57 (2,4)	13,77 (1,2)	< 0,01	30,8%	10
Evocado 1	6 (2,1)	3,73 (1,8)	> 0,01	0,0%	24
Evocado 2	4,29 (2)	2,73 (1,3)	> 0,01	0,0%	24
Evocado 3	3,27 (2,4)	2,23 (1,2)	> 0,01	7,7%	23
BECRT- memoria	47,42 (1,1)	47,92 (0,7)	> 0,01	26,9%	13
BECRT-reconocimiento	47,96 (0,1)	47,96 (0,2)	> 0,01	15,4%	20
Fluidez verbal					
COWAT fonética					
Letra 'F'	10,23 (4,3)	14,03 (4,2)	< 0,01	30,8%	10
Letra 'A'	9,04 (3,6)	11,88 (2,8)	< 0,01	42,3%	3
Letra 'S'	9,26 (4,18)	13,31 (3,7)	< 0,01	34,6%	7
COWAT semántica					
Animal	13,73 (3,7)	16,61 (4,6)	> 0,01	11,5%	21
Fruta	12,65 (2,7)	15,50 (2,8)	< 0,01	30,8%	10
Pensamiento abstracto					
Raven	15,34 (4,2)	18,84 (3,4)	< 0,01	34,6%	7

BECRT: *Buschke Enhanced Cued Recall Test*; COWAT: test de asociación controlada de palabras; MIC: *Information-Memory-Concentration Test*; MMSE: test minimal de Folstein; RAVLT: test de aprendizaje auditivo verbal de Rey.

das, aunque en menor medida. Estos hallazgos son similares a los resultados descritos por Henry y Beatty [42], que afirmaron que tanto la fluidez semántica como la fonémica resultaron afectadas en la EM. Los hallazgos del presente estudio confirman esta conclusión de que la fluidez verbal es una prueba sensible para la confirmación del deterioro cognitivo en la EM.

Se encontró que la atención/concentración, evaluada principalmente mediante la prueba de amplitud de dígitos (*Digit Span Test*), no resultó afectada, lo que indicaba que la memoria a corto plazo se preserva en los pacientes con EMPP.

La velocidad del procesamiento de la información es una función cognitiva que también se cree que resulta afectada en los pacientes con EM [4,27,39]. Este deterioro está presente desde el inicio de la enfermedad [16,27,28,43]. En el presente estudio, la velocidad del procesamiento de la información se evaluó mediante la prueba de sustitución de símbolos digitales, y los hallazgos confirman estos informes previos en pacientes con EMPP.

Se demostró que la memoria a largo plazo resultaba significativamente afectada con respecto al material verbal en las fases de la evocación libre y el aprendizaje, principalmente en la memoria inmediata y diferida. Por lo tanto, es razonable concluir que la memoria diferida es otra medida sensible del déficit de memoria en estos pacientes. Respecto al material no verbal, la

medida más sensible fue la primera evocación libre, que disminuyó a lo largo de la prueba a medida que se facilitaban datos. Sin embargo, la capacidad de recordar el material verbal y no verbal se preservó en los pacientes analizados, conformando los datos de otros estudios [44,45].

Con relación a la memoria, mientras que los presentes hallazgos confirman el deterioro de la memoria a largo plazo, la memoria a corto plazo y el reconocimiento se consideraron normales. Estos resultados son similares a los hallazgos descritos por Gaudino et al [17], que mencionaron los déficit de memoria como una dificultad primaria en los pacientes con EM, principalmente respecto al material verbal. Estos déficit estarían en la evocación libre del material presentado previamente y en la adquisición inicial de información (proceso de aprendizaje-curva de aprendizaje) en vez de en el reconocimiento, donde los pacientes con EM se benefician de los datos facilitados. Los pacientes con EMPP tienen un perfil cognitivo similar.

El deterioro cognitivo en la EMPP no es un deterioro general tal como se describe en las publicaciones médicas [1,2,46], y la velocidad del procesamiento de la información y la memoria son las áreas especialmente afectadas [6]. Se necesitan otros estudios con muestras de población más grandes y la inclusión de otra forma progresiva de la enfermedad (EMSP), ya que los criterios diagnósticos existentes difieren.

BIBLIOGRAFÍA

- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-91.
- Rao SM. White matter disease and dementia. *Brain Cogn* 1996; 31: 250-68.
- Foong J, Rozewicz L, Chong WK, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. A Comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2000; 247: 97-101.
- Sonneville LMJ, Boringa JB, Reuling IEW, Lazeron RHC, Ader HJ, Polman CH. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2002; 40: 1751-65.
- Arnett P, Forn C. Evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2007; 44: 166-72.
- Benedict RHB, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004; 14 (Suppl): S36-45.
- Franklin GM, Heaton RK, Nelson LM, Filley CM, Seibert C. Correlation of neuropsychological and MRI findings in chronic/progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1989; 38: 1826-9.
- Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, Aubin-Faubert PST, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology* 1989; 39: 161-6.
- Rao SM, Grafman J, DiGiulio D, Mittenberg W, Bernadin L, Leo GJ, et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology* 1993; 7: 364-74.
- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907-11.
- Thompson AJ, Montalbán X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000; 47: 831-5.
- Brieva L, Río J, Montalbán X. Esclerosis múltiple primariamente progresiva. *Rev Neurol* 2002; 35: 1074-80.
- Comi G, Filippi M, Martinelli V, Campi A, Rodgher M, Albertoni M, et al. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1995; 132: 222-7.
- Andrade VM, Bueno OFA, Oliveira ASB, Oliveira EML, Miranda MC. Cognitive profile of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57: 775-83.
- Piras MR, Magnano I, Canu EDG, Paulus KS, Satta WM, Soddu A, et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 878-85.
- Nocentine U, Pasqualetti P, Bonavita S, Buccafusca M, De Caro MF, Farina D, et al. Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 77-87.
- Gaudino EA, Chiaravalloti ND, Deluca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 32-44.
- Andreu-Català M, Pascual-Lozano AM, Bueno-Cavo A, Boscá-Blasco I, Coret-Ferrer F, Casanova-Estruch B. Afectación de las funciones cognitivas en la esclerosis múltiple secundaria progresiva. *Rev Neurol* 2008; 46: 664-6.
- Thompson AJ. Overview of primary progressive multiple sclerosis (PPMS): similarities and differences from other forms of MS, diagnostic criteria, pros and cons of progressive diagnosis. *Mult Scler* 2004; 10 (Suppl): S2-7.
- Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 1085-96.
- Solari A, Mancuso L, Mendozzi L, Serrati C. Comparison of two brief neuropsychological batteries in people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8: 169-76.
- Vasconcelos CCF, Santos CMM, Alvarenga RMP. Clinical course of progressive multiple sclerosis in Brazilian patients. *Neuroepidemiology* 2006; 26: 233-9.
- Kujala P, Portin R, Runtiaimen J. Memory deficit and early cognitive deterioration in MS. *Acta Scand* 1996; 93: 329-35.
- Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA, Horne N. Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter speed. *J Inter Neuropsychol Soc* 2004; 10: 949-56.
- Huijbregts SCJ, Kalkers NF, De Sonneville LMJ, De Groot V, Reuling IEW, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 2004; 63: 335-9.
- Kraus JA, Schütze C, Brokate B, Kröger B, Schwendemann G, Hildebrandt H. Discriminant analysis of the cognitive performance profile of MS patients differentiates their clinical course. *J Neurol* 2005; 252: 808-13.
- Collo SLB. Quality of life in multiple sclerosis: does information-processing speed have an independent effect? *Arch Clin Neuropsychol* 2006; 21: 167-74.
- Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20: 967-81.

29. Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, Sandoval G, Cáceres F, Garcea O, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Mult Scler* 2006; 12: 187-95.
30. Lasprilla JCA, DeLuca J, Chiaravalloti N. El perfil neuropsicológico en la esclerosis múltiple. *Psicothema* 2007; 19: 1-6.
31. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
32. Paes RA. Alterações neuropsicológicas na esclerose múltipla forma progressiva primária [dissertação mestrado em neurologia]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro; 2007.
33. Negreiros MAGM, Alvarenga RMP, Mattos PE. Alterações neurocognitivas na esclerose múltipla: resultados de primeiro estudo piloto. *Arq Neuropsiquiatr* 1996; 54 (Supl): S97.
34. Negreiros MA, Mattos P, Paes RA, Landeira-Fernández J, Alvarenga RM. A brief neuropsychological screening test battery for cognitive dysfunction in Brazilian multiple sclerosis patients. *Brain Inj* 2008; 22: 419-26.
35. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary. New York: Oxford University Press; 1998.
36. Blessed GTBE, Roth, M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968; 114: 797-811.
37. Wechsler D. WAIS-III: escala de inteligência Wechsler para adultos. Manual para administração e avaliação; adaptação e padronização de uma amostra brasileira. 1 ed. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004.
38. Raven JC. Matrizes progressivas. Rio de Janeiro: Centro Editor de Psicologia Aplicada (CEPA); 1998.
39. Beck A. Escalas de ansiedade e depressão. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.
40. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 216-20.
41. Julian L, Merluzzi NM, Mohr DC. The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 81-6.
42. Henry JD, Beatty WW. Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2005; 44: 1166-74.
43. González-Rosa JJ, Vázquez-Vaquero M, Duque P, Borges M, Gamero MA, Izquierdo CG. Differential cognitive impairment for diverse forms of multiple sclerosis. *BMC Neurosci* 2006, 7: 39-54.
44. Beatty WW. Cognitive and emotional disturbances in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1993; 1: 189-204.
45. Thornton AE, Raz N, Tucker A. Memory in multiple sclerosis: contextual encoding deficits. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 395-409.
46. Castro P, Aranguren A, Artech E, Otano M. Deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple. *An Sis Sanit Navar* 2002; 25: 167-78.

NEUROPSYCHOLOGY OF PRIMARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS

Summary. Introduction. *Cognitive impairment is a symptom of multiple sclerosis (MS); however, in the primary progressive form of the disease (PPMS), data on the prevalence and type of cognitive impairment are controversial.* Aim. *To evaluate the frequency of cognitive impairment, according to the diagnostic criteria defined by Thompson, in Brazilian patients with PPMS attending a referral center for the treatment of MS in Rio de Janeiro, Brazil.* Subjects and methods. *A battery of neuropsychological tests was used to evaluate the following cognitive functions: screening for dementia, attention/concentration, speed of information processing, verbal fluency, memory and abstract/conceptual thought. The Beck scale was used to evaluate mood disorders. Twenty-six patients with PPMS and 26 controls paired for gender, age and education level were evaluated. Statistical analysis was based on the study performed by Rao.* Results. *The frequency of cognitive impairment in the PPMS patients in the present study was 50%. The cognitive functions most affected were: recent memory (60%), verbal fluency (40%) and speed of information processing (40%). Depression was more common in the PPMS patients compared to the control group; however, no association was found between cognitive impairment and depression.* Conclusion. *These results confirm the presence of cognitive impairment in PPMS and emphasize the need for further studies with larger sample sizes.* [REV NEUROL 2009; 49: 343-8]

Key words. *Cognitive impairment. Cognitive involvement. Neuropsychological evaluation. Neuropsychological tests. Primary progressive multiple sclerosis.*