

Deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple

Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis

Nilton Custodio^{1,2,3}, Juan Altamirano⁴, Rosa Montesinos¹, David Lira^{1,3}, Juan Escobar^{1,5}, Hernando Torres^{1,2}

RESUMEN

Por mucho tiempo el deterioro cognitivo en esclerosis múltiple (EM) ha sido considerado de menor importancia, comparado con las consecuencias originadas por las deficiencias motoras y sensoriales; no obstante hoy en día sabemos del impacto que la disfunción cognitiva tiene en la calidad de vida de los pacientes con EM. Si bien es cierto, la tasa de prevalencia de demencia establecida es baja, alguna forma de deterioro de las funciones cognitivas puede presentarse en 40 a 70% de pacientes con EM. El patrón del deterioro cognitivo no es uniforme. En las fases iniciales de la enfermedad es, en general, leve y de inicio insidioso, aunque la variabilidad interindividual es amplia, dependiendo de las alteraciones anatomopatológicas predominantes en las lesiones. En los casos más graves, se puede incluir dentro del discutido término de demencia subcortical; pero, en cualquiera de los casos suele afectar atención, eficiencia del procesamiento de la información, función ejecutiva, velocidad del procesamiento y memoria de largo plazo. El diagnóstico debe ser realizado luego del descarte de alguna condición que interfiera con el desempeño cognitivo y tras una correcta evaluación neuropsicológica. Se ha demostrado el relativo impacto positivo que tienen la inmunoterapia y los inhibidores de colinesterasa.

PALABRAS CLAVE: Atrofia cerebral. Deterioro cognitivo. Demencia. Esclerosis múltiple. Tratamiento.

ABSTRACT

Long time the cognitive impairment in multiple sclerosis was considered minor compared to the consequences caused by motor and sensory deficit but now we know the impact of cognitive dysfunction in the quality of life of patients with multiple sclerosis. While the prevalence rate of dementia is low, some form of deterioration in cognitive function can occur in 40 to 70% of patients with multiple sclerosis. The pattern of cognitive impairment is not uniform. In the initial stages of the disease is generally mild and insidious onset, although variability is large, depending on the pathological changes in injuries. In severe cases, can be included within the discussed term subcortical dementia, but in all cases affect attention, efficiency of information processing, executive function, processing speed and long-term memory. The diagnosis must be made after discard some condition that interferes with the cognitive performance and after a correct neuropsychological assessment. Has demonstrated a slight positive impact with immunotherapy and cholinesterase inhibitors.

KEYWORDS: Cerebral atrophy. Cognitive impairment. Dementia. Multiple Sclerosis. Treatment.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es un desorden neuroinflamatorio y neurodegenerativo, caracterizado por la formación de placas desmielinizantes en la sustancia blanca del sistema nervioso central¹. Las manifestaciones clínicas de EM van desde debilidad muscular, parestesias, o pérdida sensorial focal, hasta neuritis óptica, diplopía, ataxia y vértigo. Anormalidades motoras autonómicas de vejiga, intestino y función sexual son comunes. Otras manifestaciones pueden incluir espasmos musculares dolorosos,

-
1. Unidad de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo y Prevención de Demencia. Clínica Internacional. Lima, Perú.
 2. Unidad de Investigación. Clínica Internacional. Lima, Perú.
 3. Servicio de Neurología. Clínica Internacional. Lima, Perú.
 4. Servicio de Neurología. Clínica Angloamericana. Lima, Perú.
 5. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú
- Correspondencia: niltoncustodio@neuroconsultas.com

neuralgia trigeminal, fatiga y depresión, convulsiones, trastornos psiquiátricos, y dificultades cognitivas sutiles. Las lesiones son usualmente evidenciadas en las imágenes por resonancia magnética (IRM) y las bandas oligoclonales de inmunoglobulinas en la electroforesis del líquido cefalorraquídeo (LCR)². Los efectos del deterioro cognitivo sobre los aspectos sociales y ocupacionales son severamente subestimados, dado que la comunidad médica tiene la visión panorámica acerca de EM, como una enfermedad que causa deficiencias neurológicas motoras y sensoriales³.

El deterioro cognitivo, sobre todo el leve, que aparece en las fases iniciales o formas benignas de la enfermedad, pasa inadvertido en muchas ocasiones, salvo que se busque específicamente, debido a varios factores⁴: el primero es que puede quedar enmascarado por las limitaciones derivadas de la incapacidad física y las alteraciones del estado ánimo; otro que la función del lenguaje permanece relativamente intacta, lo cual puede ser interpretado erróneamente como indicador de que las funciones superiores permanecen conservadas en general, y finalmente que el examen clínico rutinario del estado mental realizado a través del Minimental de Folstein (MMSE)⁵ subestima el deterioro cognitivo leve. Por otro lado, el primer paso en el manejo de pacientes con deterioro cognitivo, empieza con el descarte de otras condiciones que puedan interferir en el desempeño cognitivo, como depresión, fatiga y ansiedad. Sin embargo, separar los efectos de los desórdenes afectivos y la fatiga del trastorno cognitivo primario es difícil frecuentemente⁶.

Los medicamentos que contribuyen a trastorno cognitivo en pacientes con EM, especialmente aquellos que causan sedación o tienen efectos anticolinérgicos deben ser tomados en cuenta antes de establecer deterioro cognitivo primario⁷. Esta revisión va a estar enfocada en el reciente desarrollo de los conceptos relacionados al deterioro cognitivo de pacientes con EM en el campo de la epidemiología, patogénesis, la correcta evaluación clínica y sus oportunidades de tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA DEL DETERIORO COGNITIVO EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El deterioro cognitivo ocurre en 40% a 70% de pacientes con una forma establecida de EM⁸⁻¹⁰. La disfunción cognitiva puede interferir con las interacciones sociales, las relaciones familiares y la capacidad para realizar tareas domésticas¹¹. No obstante son pocos los pacientes que desarrollan demencia, los pacientes con algún grado de deterioro cognitivo tienen gran dificultad para conseguir y mantener un empleo. La disfunción cognitiva no correlaciona con compromiso físico y puede ocurrir en estadios

tempranos de la enfermedad¹². EM afecta varios aspectos del funcionamiento cognitivo incluyendo atención¹³, eficiencia del procesamiento de la información^{13,14}, función ejecutiva¹⁵, velocidad del procesamiento¹⁴ y memoria de largo plazo¹⁶. La velocidad del procesamiento y el aprendizaje visual (memoria visual retrasada) son las habilidades cognitivas más comúnmente afectadas en EM (51,9% y 54,3%, respectivamente)⁹.

La memoria de largo plazo está referida a la capacidad para aprender nueva información y recordarla en un punto determinado más adelante en el tiempo. La memoria de largo plazo es una de las funciones cognitivas más consistentemente comprometidas en EM y se observa en 40% a 65% de pacientes¹⁶. Los pacientes con EM requieren más repeticiones de la información para alcanzar un criterio de aprendizaje predeterminado, pero una vez que la información ha sido adquirida, el recuerdo y el reconocimiento son del mismo nivel, comparada con la alcanzada por los controles saludables¹⁷. Esta deficiencia en aprender nueva información resulta en habilidades disminuidas para la toma de decisiones.

La eficiencia del procesamiento de la información está referida a la capacidad para mantener y manipular la información en el cerebro por un periodo corto de tiempo (memoria de trabajo) y la velocidad con la cual uno puede procesar la información (velocidad del procesamiento). Una reducción en la velocidad del procesamiento es el déficit cognitivo más común en EM¹⁴. Las pruebas que evalúan velocidad del procesamiento pueden ser usadas para predecir declinación cognitiva en el largo plazo¹⁸. Por otro lado, el desempeño en las tareas de atención está asociado con la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo. Sin embargo, las tareas de atención básica como repetición de dígitos no está afectada en pacientes con EM, mientras que el compromiso de la atención sostenida es muy común, sobre todo en las tareas de atención dividida, como tareas en la cual los pacientes son evaluados para atender varias tareas en simultáneo¹⁹.

Las funciones ejecutivas están referidas a las habilidades cognitivas necesarias para conductas dirigidas a un objetivo y su adaptación a cambios ambientales o demanda. Esto incluye la capacidad de planificar y anticipar resultados. Las deficiencias en funciones ejecutivas (como razonamiento abstracto y conceptual, fluencia, planificación y organización) ocurren en pacientes con EM, pero son menos frecuentes que los trastornos de memoria y la eficiencia en el procesamiento de la información²⁰. Drew y colaboradores notaron que 17% de pacientes con EM tuvieron dificultades en la evaluación de un rango de habilidades ejecutivas²¹.

Factores que afectan el desempeño cognitivo

Es importante tener en cuenta los factores que afectan el desempeño cognitivo, como por ejemplo los factores relacionados a la enfermedad, depresión, fatiga y el compromiso de las funciones motoras orales; pues el diagnóstico de deterioro cognitivo puede ser sobredimensionado.

Si bien es cierto, el deterioro cognitivo puede ser independiente de la duración de la enfermedad, y está sólo levemente asociada a la discapacidad física, el curso de la enfermedad sí juega un rol importante en el patrón de deterioro cognitivo en EM. Así, EM progresiva generalmente resulta en compromiso cognitivo más severo que en EM remitente-recaída (EM-RR)²². En este punto, además es importante diferenciar curso de la enfermedad con tiempo de la enfermedad; pues si tenemos en cuenta que el 50% de individuos con EM-RR va a desarrollar EM secundariamente progresiva dentro de 10 a 15 años del inicio de la enfermedad, por definición la duración de la enfermedad y la extensión de la discapacidad neurológica va a ser mayor en pacientes con un curso secundariamente progresivo comparado con EM-RR. En estudios que han distinguido entre pacientes con EM primariamente progresivo y pacientes con EM secundariamente progresivo, significativamente mayor compromiso cognitivo fue observado en el grupo EM secundariamente progresivo¹⁸⁻²³.

Si tenemos en cuenta, que más del 60% de pacientes con EM tienen depresión, éste es un factor muy importante –si no el principal de todos– a descartar antes de establecer deterioro cognitivo primario. Arnett y colaboradores han demostrado una relación consistente entre depresión y funcionamiento cognitivo. La depresión afecta muchos aspectos del funcionamiento cognitivo, entre ellos memoria de trabajo, velocidad del procesamiento, funciones de aprendizaje y memoria, razonamiento abstracto y funciones ejecutivas²⁴. El manejo de la depresión podría conducir a una mejoría en el funcionamiento cognitivo en pacientes con EM²⁵.

Fatiga es uno de los síntomas más comunes en EM y ha sido reportado en más del 90% de los pacientes con EM⁷. No obstante es difícil medir objetivamente la fatiga, en pacientes con fatiga se ha observado una disminución en el desempeño en tareas que requieren esfuerzo mental sostenido, sobre todo en tareas cognitivas que involucran memoria de trabajo y vigilancia visual²⁶. Finalmente, dado que los pacientes con EM, pueden tener disartria y por lo tanto las tareas que requieren respuestas orales pueden ser difíciles para el paciente, debemos tener extremo cuidado en discernir este factor de confusión y evitar sobre-diagnóstico de deterioro cognitivo.

El efecto del deterioro cognitivo sobre actividades de vida diaria

No hay lugar a dudas de la cerrada relación entre disfunción cognitiva y estado funcional en EM. Se ha demostrado que individuos con EM y deterioro cognitivo tenían menos actividades sociales y vocacionales, tenían menos probabilidad de ser empleados, tenían gran dificultad en realizar tareas domésticas y fueron más vulnerables a enfermedades psiquiátricas, que los pacientes con EM y sólo discapacidad física¹¹. Si bien es cierto, el desempeño de las funciones ejecutivas no depende de la velocidad del procesamiento (recuerden que los pacientes pueden requerir más tiempo), se ha demostrado una sólida relación entre el desempeño de las funciones ejecutivas y la velocidad del procesamiento. Nagy y colaboradores²⁷ han reportado que pacientes con EM tienen reducida capacidad para tomar decisiones que pueden afectar el funcionamiento de las actividades de la vida diaria (AVD), el cual está principalmente causado por las deficiencias para tomar nuevos aprendizajes. El compromiso funcional habitualmente observado en pacientes con EM incluye dificultad para realizar compras independientemente, lavar ropa, planchar, cocinar, completar reparaciones en casa, manejar y usar transporte público²⁶. Además, se ha demostrado que la calidad de vida (CDV) está disminuida en pacientes con EM, y correlaciona con disfunción cognitiva, depresión, mayor discapacidad, severidad y progresión de enfermedad, duración de enfermedad, disminución de la integridad cerebral en las imágenes por resonancia magnética (IRM), y disminución en la capacidad para realizar AVD²⁶.

Considerando que el inicio de EM ocurre entre los 20 y 40 años de edad, cuando los individuos están más activos y en plena etapa productiva, y que el 40% a 80% de individuos con EM se encuentra desempleado²⁸, o que el 50% a 80% de pacientes con EM se encontrará desempleado a los 10 años del inicio de la enfermedad³, entenderemos porque el deterioro cognitivo es un factor muy importante (no obstante la discapacidad física es otro factor importante) en la contribución en el deterioro del funcionamiento social, ocupacional, de las AVD, y la CDV de los pacientes con EM.

PATOGÉNESIS DE DETERIORO COGNITIVO EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Las lesiones neuropatológicas de EM incluye ruptura de barrera hematoencefálica, inflamación multifocal, desmielinización, pérdida de oligodendrocitos (OGC), gliosis reactiva y degeneración axonal²⁹. No obstante, la destrucción inmuno-mediada de la mielina y OGC es considerada la patología primaria en EM, la principal causa de

discapacidad neurológica permanente es la pérdida axonal³⁰. Por ello, EM clásicamente ha sido reconocida como un desorden típico de la sustancia blanca (SB), la cual no explica en toda su extensión el deterioro cognitivo de los pacientes con EM; sin embargo, más recientemente, la desmielinización de los axones también ha sido reconocida en la sustancia gris (SG)³¹, la cual es extensa e independiente de la presencia de las lesiones de SB³².

Recuerden que la corteza cerebral contiene mielina, pues muchos axones que se originan y terminan en las neuronas corticales son mielinizados; y existen varias razones que explican la falta de reconocimiento de lesiones corticales en EM: Primero, la mielina cortical no es fácilmente evidente con el examen histológico de rutina con coloración de luxol. Segundo, como las lesiones corticales no son hipercelulares no son evidentes a la tinción de hematoxilina/eosina. Y, finalmente las lesiones corticales son raramente detectadas por los procedimientos rutinarios de IRM³³. La incidencia de lesiones corticales cerebrales en EM han sido reportadas desde 1962; así el 26% de lesiones cerebrales en EM compromete la SG, y 65% de las lesiones fueron localizadas en la unión leuco-cortical afectando tanto la corteza y la SB. El resto de las lesiones de SG fueron localizadas tanto en SG como en SB (15%), o completamente dentro de la SG (~19%)³⁴.

Basado en la distribución de la desmielinización cortical, tres tipos de lesiones corticales han sido descritas: lesiones tipo I, ocurren en la unión leuco-cortical, desmielinizando tanto SB como SG; lesiones tipo II, son lesiones pequeñas perivasculares, localizadas dentro de la corteza; lesiones tipo III, se extienden hacia la corteza desde la superficie pial³⁵. Por otro lado, el número de células inflamatorias presentes en lesiones corticales tipo I, es significativamente menor en comparación con las lesiones de SB³⁵, sin embargo no hay una clara explicación para tal hecho. Para tratar de explicar la lesión de la SG, varios mecanismos han sido propuestos y se dividen en primarios (se originan dentro de la SG) y secundarios (los daños se originan en la SB)³².

Mecanismos patogénicos secundarios

Luego de producida la desmielinización en la SB, se producen cambios en la expresión de los canales de sodio a nivel axonal, originándose sobre todo en las lesiones activas de EM una distribución anormal, difusa y extensa de canales de sodio tipo Nav 1.2 y Nav 1.6. Si bien es cierto este proceso de redistribución de canales iónicos es necesario para preservar algo de las propiedades de transducción; éste requiere una elevada producción de ATP celular, lo cual origina disfunción mitocondrial, exacerbada además por la sobreexposición a oxido ní-

trico resultante de la cascada inflamatoria. Así, estos axones desmielinizados de la SB ingresan a un estado denominado de 'hipoxia virtual' que conduce a degeneración neuroaxonal en la SG. Por otro lado, se ha demostrado que los axones desmielinizados en la SB, así como los OGC, macroglía y microglía/macrófagos presentan concentraciones incrementadas de receptores ionotrópicos y metabotrópicos de glutamato y transportadores de glutamato comparados con los hallados en los cerebros de controles^{32,33}.

Mecanismos patogénicos primarios

Dos son los hechos primarios que pueden explicar la lesión de la SG, e incluyen a la inflamación meníngea y la vulnerabilidad neuronal selectiva. Lo que no está claro aún es si los procesos patogénicos primarios y secundarios se presentan como procesos excluyentes uno del otro, o si, son procesos simultáneos, pero de hecho, tienen un efecto acumulativo en la desmielinización y degeneración de axones en la SG. Se ha demostrado que la inflamación meníngea, más que la inflamación en las lesiones corticales puede causar desmielinización cortical subpial, la cual se origina probablemente a partir de factores citotóxicos/mielinotóxicos, generados por folículos ectópicos de células B, aunque no se puede descartar el rol que juegan los mecanismos patológicos, relacionados a anticuerpos. Otra razón que explica el daño de la SG es la vulnerabilidad selectiva de poblaciones celulares neuronales específicas, similar a la observada en otra enfermedad neurodegenerativa como la demencia frontotemporal, y está basado en la disminución de la actividad del sistema colinérgico en dichas regiones, y la mejoría de los procesos cognitivos afectados, tras la administración de inhibidores de colinesterasa (iChE)^{32,33}.

Como podemos observar, la atrofia cerebral resultante, compromete tanto la SB, como la SG, y además las estructuras corticales y subcorticales de la SG, pueden desarrollar atrofia. Creciente evidencia indican que el deterioro cognitivo está relacionado en parte al daño de las áreas de la SG subcortical. Éstas, incluyen estudios demostrando estrecha relación entre la velocidad del proceso de la información y la tasa del bicaudado³⁶, hipointensidad en T2 de los núcleos profundos de la SG³⁷, y engrandecimiento de los ventrículos laterales³⁸. La proximidad del tálamo al tercer ventrículo y la correlación entre volumen talámico y tercer ventrículo sugieren un rol del tálamo en el deterioro cognitivo del paciente con EM. Se ha demostrado que el volumen talámico es menor en pacientes con EM que en sujetos normales, y que la atrofia talámica en EM, correlaciona con la función cognitiva³⁹. El tálamo forma parte del sistema límbico y del circuito de Papez, y media o regula muchas funciones cognitivas, como memoria, emoción, atención, humor, motivación y modulación del

lenguaje. El síndrome disejecutivo y la pobreza en la planificación son características comunes del trastorno cognitivo asociado con injuria del tálamo.

Así, pues, la percepción simplista de deterioro cognitivo explicado por lesión de sustancia blanca que interrumpe los circuitos tálamo-corticales, característica de las llamadas demencias subcorticales, ha sido dejada de lado, para dar paso a la evidencia de la lesión de la SG tanto cortical, como subcortical; sin embargo, no queda claro si la lesión de cada compartimiento tisular tiene relación única con varias habilidades neuropsicológicas. De hecho, la SB compuesta de tejido conectivo mielinizado, esencial para la transferencia de información entre regiones cerebrales distantes, es más integral para la transferencia rápida requerida para las tareas de novel memoria de trabajo y tareas de atención complejas⁴⁰. De otro lado, la SG paralímbica y neocortical puede ser más importante para la mediación de tareas que involucren memoria semántica de largo plazo o memoria episódica⁴¹. Los pacientes con EM y síntomas neuropsiquiátricos incluyendo depresión, euforia y desinhibición están relacionados con la carga de la lesión o con la atrofia cerebral total, aunque es posible están relacionados a pérdida de células neuronales de la SG⁴².

EVALUACIÓN DE DETERIORO COGNITIVO EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El primer paso en el diagnóstico de deterioro cognitivo en pacientes con EM, aunque éste es fundamental en la evaluación de cualquier individuo, es el descarte de otras condiciones que puedan interferir en el desempeño cognitivo, como depresión, fatiga, ansiedad, medicación ansiolítica y anticolinérgica^{6,7}. Luego; es importante, emplear una batería de pruebas neuropsicológicas (PNP) que pongan de manifiesto las posibles deficiencias en un corto espacio de tiempo, evitando de este modo que resulten interferidos por la fatiga propia de la enfermedad, y que pueda ser asimismo realizada por pacientes con importante discapacidad física. Los reportes de los informantes tienden a ser exactos, pero la evaluación neuropsicológica formal es el criterio estándar para identificar la verdadera severidad de la deficiencia cognitiva^{10,43}. Las PNP deben incidir en todos los rasgos neuropsicológicos que pueden estar alterados en la enfermedad por lo que además de la evaluación elemental (la llamada evaluación neuropsicológica breve que incluye MMSE y prueba de dibujo de reloj) de demencia, y la valoración de la integridad del lenguaje, deben explorar la memoria con subtests para valorar los distintos subtipos, la capacidad de aprendizaje y la velocidad psicomotora entre otros.

Así mismo, es conveniente realizar escalas de valoración de alteraciones emocionales, para evitar el sesgo que pueden producir en los resultados de las PNP. La Conferencia Internacional de Expertos en EM recomienda la batería diseñada por Benedict y colaboradores⁴⁴, la cual está compuesta de siete PNP que evalúan fluencia verbal, habilidades viso-espaciales, memoria verbal, memoria viso-espacial, velocidad del procesamiento de datos, memoria de trabajo y funciones ejecutivas (Tabla 1).

Las neuroimágenes estructurales han empezado a ser un elemento clave de diagnóstico en EM y en la evaluación de deterioro cognitivo, son un elemento importante de soporte diagnóstico, teniendo en cuenta que el diagnóstico de deterioro cognitivo es fundamentalmente clínico. A través de las IRM se puede medir la atrofia cerebral, atrofia cortical y volumen de la lesión. Los estudios han demostrado que los pacientes con mayor carga de lesiones tienen significativamente mayor disfunción cognitiva que aquellos con menor carga de lesiones⁴⁵. Las mediciones de atrofia cerebral son particularmente sensibles en demostrar la relación entre integridad y estado cognitivo⁴⁶. El ancho del tercer ventrículo tiene una estrecha relación con estado cognitivo, y además provee valor predictivo para cognición⁴⁷. Por otro lado, atrofia del tálamo es un fuerte predictor para disfunción cognitiva, no obstante, no es necesariamente mejor que otras mediciones de las IRM, como ancho del tercer ventrículo o atrofia cerebral total⁴⁸. Los estudios de imágenes de corte longitudinal han mostrado una fuerte relación entre los cambios en la función cognitiva y el incremento en la atrofia cerebral, además, la progresión de la atrofia cerebral en etapas tempranas de la enfermedad puede predecir el compromiso cognitivo que se presentará cinco años más tarde⁴⁹.

Tabla 1. Pruebas neuropsicológicas recomendadas para evaluación de deterioro cognitivo en EM

Prueba neuropsicológica	Evaluación de:
• Test de asociación de palabras orales controlado	Fluencia verbal
• Test de orientación de líneas	Habilidades viso-espaciales
• Test de aprendizaje verbal de California	Memoria verbal
• Test de memoria viso-espacial breve	Memoria viso-espacial
• Test de la clave de números	Velocidad de procesamiento
• <i>Paced auditory serial addition test</i>	Memoria de trabajo
• Test de tarjetas clasificadas de California	Funciones ejecutivas

TRATAMIENTO DE DETERIORO COGNITIVO EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Las estrategias de tratamiento incluyen las medidas no farmacológicas y las farmacológicas propiamente dichas. En el contexto de las medidas no farmacológicas, el manejo de las causas que sobredimensionan o causan deterioro cognitivo como fatiga, mala calidad del sueño, medicación sedante o anticolinérgica y condiciones comórbidas pueden mejorar la cognición. Para los pacientes con quejas cognitivas persistentes, una estrategia adicional debe incluir la modificación del medio ambiente, como adaptaciones en el hogar o el lugar del trabajo, limitando las distracciones, estructurar las tareas, y ajustar las expectativas del desempeño laboral y doméstico²⁶. No obstante, aun existen discrepancias sobre el rol de la rehabilitación cognitiva en individuos con EM; una revisión basada en evidencia de O'Brien y colaboradores concluye que existen suficientes razones para plantear que las estrategias de rehabilitación cognitiva pueden producir un beneficio cognitivo⁵⁰. Los programas de rehabilitación cognitiva para pacientes con deterioro cognitivo en EM, incluyen tareas dirigidas a mejorar deficiencias de atención, habilidades de la comunicación y compromiso de memoria.

Las intervenciones farmacológicas para mejorar el funcionamiento cognitivo de pacientes con EM están enfocadas en terapias que modifican la evolución de la enfermedad y tratamientos específicos para mejorar la función cognitiva. Las terapias que modifican la evolución de la enfermedad emplean drogas que alteran el curso de la enfermedad de la EM. El problema con este tipo de terapias es que la valoración objetiva de la función cognitiva ha sido una variable secundaria de eficacia, por lo que no permite valorar el real efecto de la droga sobre la función cognitiva. Peor aún, estudios cortos y de pequeñas poblaciones muestran resultados heterogéneos. Un interferón beta-1a ha mostrado beneficio significativo sobre la velocidad del procesamiento, aprendizaje y memoria⁵¹. Interferón beta-1b ha mostrado un leve beneficio sobre la función cognitiva global⁵². No obstante acetato de glatirámico ha demostrado mejorar la fatiga en pacientes con EM, no otorga ningún beneficio cognitivo⁵³.

Si bien es cierto, no existe un tratamiento específico disponible para pacientes con desorden cognitivo en EM, un posible tratamiento puede estar basado en el uso de los IChE, los cuales han demostrado eficacia no solo en enfermedad de Alzheimer, si no, también en otros desordenes cognitivos como demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, demencia vascular e injuria cerebral traumática⁵⁴. Los estudios pilotos con poblaciones pequeñas de pacientes con EM, han demostrado que fisostigmina y lecitina pueden mejorar la memoria, pero sus efectos colaterales han limitado su uso. Diversos estudios han evaluado el efecto de donepezilo sobre la disfunción cognitiva en pacientes con EM, sin embargo dificultades metodológicas, como la ausencia

de un grupo control-placebo y pequeño tamaño de la muestra estudiada han limitado las conclusiones que se podrían obtener de estos estudios⁵⁵. Krupp y colaboradores⁵⁶ reportaron un estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo de 24 semanas de duración que incluyó 69 pacientes con deterioro cognitivo en EM (aleatoriamente 35 recibieron donepezilo y 34, placebo). Los resultados mostraron que los pacientes tratados mejoraron la memoria verbal en cerca del 10%, respecto del promedio basal. Otras variables secundarias de eficacia relacionadas a la memoria verbal mejoraron significativamente en el grupo tratado, mientras que otras variables cognitivas no difieren entre los grupos. Diferencias estadísticamente significativas fueron encontradas en la impresión de cambio desde la perspectiva del paciente y del clínico; mayor número de pacientes tratados reportaron mejoría en la memoria comparado con el grupo placebo (66% vs. 32%) y más clínicos observaron mejoría cognitiva en el grupo donepezilo respecto del grupo placebo (54% vs. 29%). Los eventos adversos más frecuentes fueron diarrea (26%), náuseas (26%), espasticidad (17%) y parestesias (17%). Posteriormente, los autores reportaron el seguimiento longitudinal de IRM de 26 pacientes con EM en tratamiento con donepezilo. El reporte concluye que la atrofia cerebral fue la única medida que correlaciona con los cambios en la performance cognitiva en un periodo de 6 meses⁵⁷. Recientemente, se han publicado, los resultados finales de un ensayo clínico fase II con rivastigmina en 44 pacientes con deterioro cognitivo debida a EM. Se trata de un estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo. El cambio relativo en las pruebas de valoración de capacidades cognitivas no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. Se observó una tendencia a la mejoría en los pacientes tratados frente al grupo placebo en el cambio en la puntuación global para el conjunto del rendimiento ($p = 0,079$). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en el resto de variables secundarias de eficacia. El estudio ha demostrado que rivastigmina es bien tolerada y seguro en este tipo de pacientes, por lo que se plantea la necesidad de un estudio de fase III⁵⁸.

Por otro lado, amantadina, con frecuencia usada para tratar fatiga en EM, no ha demostrado beneficio cognitivo⁵⁹. Asimismo, *Ginkgo biloba*, en un estudio aleatorizado de 38 pacientes con EM, muestra ningún efecto sobre la cognición⁶⁰.

En conclusión, el deterioro cognitivo es una entidad frecuente y poco reconocida en los pacientes con EM. Su expresión clínica no solo responde a las lesiones anatomopatológicas de la sustancia blanca, si no, también a la lesión que se produce en la sustancia gris, tanto cortical como subcortical. Se necesita una adecuada y programada evaluación neuropsicológica para no soslayar su presencia en cualquier etapa de la enfermedad. Los inhibidores de colinesterasa constituyen un promisorio tratamiento para el trastorno cognitivo en EM.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: An overview. *Brain Pathol* 2007;17:210-218.
- Love S. Demyelinating diseases. *J Clin Pathol* 2006;59:1151-1159.
- Benedict RH, Wahlgig E, Bakshi R. Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci* 2005; 231:29-34.
- De Castro P, Aranguren A, Arteche E, Otano M. Deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple. *Anales Sis San Navarra* 2002;25:167-178.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975;12:189-198.
- Carone DA, Benedict RH, Munschauer FE. Interpreting patient/ informant discrepancies of reported cognitive symptoms in MS. *J Int Neuropsychol Soc* 2005;11(5):574-583.
- Oken BS, Flegal K, Zajdel D. Cognition and fatigue in multiple sclerosis: Potential effects of medications with central nervous system activity. *J Rehabil Res Dev* 2006;43(1):83-90.
- Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA, Hertsgaard D. Anterograde and retrograde amnesia in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45:611-619.
- Rao SM, Leo GJ, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991;41:685-691.
- Benedict R, Fischer J, Archibald C. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol* 2002;16:381-97.
- Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991;41:692-696.
- Olivares T, Nieto A, Sanchez MP, Wollmann T, Hernandez MA, Barroso J. Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:191-197.
- Litvan I, Grafman J, Vendrell P, Martinez JM. Slowed information processing in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45:281-285.
- Grafman J, Rao S, Bernardin L, Leo GJ. Automatic memory processes in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1991;48:1072-1075.
- Lazeron RH, Rombouts SA, Scheltens P, Polman CH, Barkhof F. An fMRI study of planning-related brain activity in patients with moderately advanced multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:549-555.
- Rao SM, Grafman J, DiGiulio D. Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding and implicit learning. *Neuropsychology* 1993;7:364-374.
- DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ, et al. Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;20:376-390.
- Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8 year old longitudinal study. *Europ Neurol* 2007;57:193-202.
- McCarthy M, Beaumont JG, Thompson R, Peacock S. Modality specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2005;20:705-718.
- Bobholz JA, Rao SM. Cognitive Dysfunction in multiple sclerosis: review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003;16:283-288.
- Drew M, Tippett LJ, Starkey NJ, Isler R. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with multiple sclerosis from New Zealand: a descriptive study. *Arch Clin Neuropsychol* 2008;23:1-19.
- Beatty WW, Goodkin DE, et al. Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1989;46:1113-1119.
- Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot VRIE, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 2004;63:335-339.
- Arnett PA, Barwick FH, Beeney JE. Depression in multiple sclerosis: review and theoretical proposal. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14: 691-724.
- Demaree HA, Gaudino E, DeLuca J. The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Cognit Neuropsychiatry* 2003;8:161-171.
- Chiaravalloti N, De Luca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:1139-1151.
- Nagy H, Bencsik K, Rajda C. The effects of reward and punishment contingencies on decision-making in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12:559-565.
- Gronning M, Hannisdal E, Mellgren SV. Multivariate analysis of factors associated with unemployment in people with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:388-390.
- Bjartmar C, Wujek JR, Trapp BD. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. *J Neurol Sci* 2003;206:165-171.
- Bruck W, Stadelmann C. Inflammation and degeneration in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2003;24(suppl 5):S265-267.
- Bö L, Geurts JJ, van der Valk P, Polman C, Barkhof F. Lack of correlation between cortical demyelination and white matter pathologic changes in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007;64:76-80.
- Geurts J, Barkhof F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:841-851.
- Dutta R, Trapp BD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68(suppl 3):S22-S31.
- Brownell B, Hughes JT. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962;25:315-320.
- Peterson JW, Bo L, Mork S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2001;50:389-400.
- Bermel R, Bakshi R, Tjoa C. Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2002;59:275-280.
- Brass SD, Benedict RHB, Weinstock-Guttman B. Cognitive impairment is associated with subcortical MRI gray matter T2 hypointensity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:437-444.
- Christodoulou C, Krupp L, Liang Z. Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology* 2003;60:1793-8.
- Houtchens MK, Benedict RHB, Killiany R. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69:1213-1223.
- Lockwood AH, Linn RT, Szymanski H, Coad ML, Wack DS. Mapping the neural systems that mediate the Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT). *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:26-34.
- Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D, Hichwa RD, Damasio AR. A neural basis for lexical retrieval. *Nature* 1996;380:499-505.
- Sanfilippo MP, Benedict RHB, Weinstock-Guttman B. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66:685-692.
- Benedict RH, Cox D, Thompson LL. Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10(6):675-678.
- Benedict R, Cookfair D, Gavett R. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2006;12:549-558.
- Arnett PA, Rao SM, Bernardin L, Grafman J, Yetkin FZ, Lobeck L. Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin card sorting test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44:420-425.
- Berg D, Suppran T, Thomae J. Lesion pattern in patients with multiple sclerosis and depression. *Mult Scler* 2000;6:156-162.
- Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol* 2004;61:226-230.
- Benedict R, Bruce J, Dwyer M. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006;63:1301-6.
- Summers MM, Fisniku LK, Anderson VM, et al. Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier. *Mult Scler* 2008;14:197-204.
- O'Brien A, Chiaravalloti N, Goverover Y, DeLuca J. Evidenced based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:761-769.
- Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000;48:6:885-892.
- Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS, Towle VL, Reder AT, Noronha A. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. *Neurology* 1996;47: 6:1463-1468.
- Weinstein A, Schwid SL, Schiffer RB, et al. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch Neurol* 1999;56:319-24.
- Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia. EFNS Guideline. *Eur J Neurol* 2007;14: e1-26.
- Porcel J, Montalban X. Anticholinesterasics in the treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006;245:177-181.
- Krupp LB, Christodoulou C, et al. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 2004;63:1579-85.
- Christodoulou C, Krupp LB, Brook S, Dwyer MG, Melville P, Scherl WF, et al. Relation to cognitive dysfunction to multiple neuroimaging measures over 24 weeks. *Neurology* 2005; 64(Suppl. 1):S26003.
- Porcel J, Nos C, Nieves M, Arevalo MJ, Brieva L, Tintore M, et al. Rivastigmina en pacientes con alteración cognitiva debida a esclerosis múltiple: Resultados finales de un ensayo clínico fase II. *Neurología* 2007;22(9):679-680.
- Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK, Masur DM, Doscher C, Krupp LB. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. 1996; 53: 185-88.
- Lovera J, Bagert B, Smoot K, et al. *Ginkgo biloba* for the improvement of cognitive performance in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Mult Scler* 2007;13:376-85.