

# Factores Relacionados con el Deterioro Cognitivo en Pacientes con Esclerosis Múltiple en Cienfuegos

**Julio López Argüelles, Aleima B. Rodríguez Carvajal, Lisan Montalvo Manso, Georgina González Alba, Joan Rojas Fuentes, & Didiesle Herrera Alonso**

Departamento Neurología, Hospital Universitario Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos, Cuba.

**Leydi M. Sosa Aguila**

Departamento Genética Clínica, Hospital Universitario Paquito González Cueto. Cienfuegos, Cuba.

**Correspondencia:** Dr. Julio López Argüelles. Calle 67 % 56 y 58, Edif A, Apto 1, Cienfuegos, Cuba. Correo electrónico: [juliola@jagua.cfg.sld.cu](mailto:juliola@jagua.cfg.sld.cu)

## Resumen

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria y degenerativa del sistema nervioso central. En los últimos años se ha despertado un interés creciente por la evaluación de las alteraciones neuropsicológicas que se presentan en la EM. *Objetivos.* Caracterizar los factores relacionados con el deterioro cognitivo en pacientes con EM, relacionando las escalas neuropsicológicas con variables clínicas y demográficas. *Material y Método.* Se realizó un estudio descriptivo a los pacientes con EM, tomando 16 pacientes de un universo de 22, obteniendo variables clínicas, sociodemográficas y neuropsicológicas, realizando posteriormente un análisis bivariado a las variables de riesgo cognitivo. *Resultados.* Predominó el sexo femenino con 14 pacientes y los universitarios, la edad constituyó la variable que mostró mayor significación y correlación inversamente proporcional con una  $p=0,001$ ;  $R=-0,62$ , seguido por el tiempo de evolución en años con  $14,0 \pm 6,0$  los dementes y  $6,67 \pm 4,55$  los que no mostraron demencia. Los pacientes con menos de 5 años de evolución presentaron afectación con  $MoCA=21,25 \pm 4,2$ , las escalas neuropsicológicas estuvieron peor en los pacientes con mayor discapacidad. *Conclusiones.* A mayor edad y más tiempo de evolución mayor deterioro cognitivo, desde el inicio de la enfermedad comienza el deterioro cognitivo, los pacientes con mayor discapacidad presentan menores valores en los estudios cognitivos.

*Palabras clave:* Esclerosis múltiple, deterioro cognitivo, demencia, Montreal cognitive assessment, minimental test.

## Factors Related to the Cognitive Deterioration in Patients with Multiple Sclerosis in Cienfuegos

### Summary

Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune, inflammatory and degenerative disease of the central nervous system. In recent years there has been awakened a growing interest in the evaluation of the neuropsychological alterations that are presented in the MS. *Objectives.* Characterize the factors related to the cognitive deterioration in patients with MS, relating the neuropsychological scales to clinical and demographic variables. *Material and method.* A descriptive study was conducted to the patients with MS, taking 16 patient of a universe of 22, obtaining clinical, sociodemographic, and neuropsychological variables, carrying out subsequently a bivariado analysis to the variables of cognitive risk. *Results.* Prevailed the female sex with 14 patients, the age constituted the variable that showed greater significance and inversely proportional correlation with a  $p=0,001$ ;  $R=-0,62$ , followed by the time of evolution in years with  $14.0 \pm 6.0$  the demented and  $6.67 \pm 4.55$  those which did not show dementia. The patients with less than 5 years of evolution presented affectation with  $MoCA=21,25 \pm 4.2$ , the neuropsychological scales were worse in the patients with greater disability. *Conclusions.* At older age and more time of greater evolution cognitive deterioration, at onset of the disease begins cognitive impairment, the patients with greater disability present lower values in the cognitive studies.

*Keywords:* Multiple sclerosis, cognitive impairment, dementia, Montreal cognitive assessment, minimental test.

### Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria y degenerativa del sistema nervioso central. La característica más llamativa de la enfermedad es la gran variabilidad clínica, apareciendo los síntomas y signos de acuerdo con la localización de las lesiones desmielinizantes que pueden ocurrir a todo lo largo del neuroeje. El síntoma de comienzo más frecuente es la presencia de alteraciones de la sensibilidad (45%), debilidad muscular (40%), síntomas del tronco cerebral (25%) y alteraciones cerebelosas (10 al 20%) (Alifirova & Titiova, 2013; Delov et al., 2013; Hernandez-Valero, Cabrera-Gomez, & Valenzuela, 2004).

En los últimos años se ha despertado un interés creciente por la evaluación de las alteraciones neuropsicológicas que se presentan en la EM, puesto que numerosos estudios publicados han demostrado que, hasta en un 40-60% de los pacientes, existe un deterioro cognitivo (Amato, 2017). Si bien el deterioro cognitivo en la EM se caracteriza por ser heterogéneo, lo más habitual es que en la mayor parte de los pacientes se ajuste a un patrón de demencia subcortical, aunque recientemente se han descrito algunos casos que presentan un patrón de demencia cortical. El deterioro cognitivo en la EM está influido por diferentes variables clínicas: curso, número de brotes, años de evolución, tratamiento, grado de incapacidad y fatiga, además de otras variables de tipo psicológico y psiquiátrico, como la ansiedad, depresión, euforia, etc. Por este motivo nos propusimos identificar cuales factores influyen en la aparición de las alteraciones cognitivas en los pacientes con EM en nuestro medio.

## Método

### *Participantes*

Se realizó un estudio descriptivo tipo serie de casos. En la consulta multidisciplinaria de Esclerosis Múltiple del Hospital Clínico Quirúrgico Dr. Gustavo Aldereguía Lima de Cienfuegos, en un periodo de un año, iniciando en el mes de Julio de 2015 y finalizando el mismo mes de 2016.

Para el mismo incluimos 16 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple, de un universo de 22, que cumplieron los criterios aprobados para el trabajo (tiempo de evolución para la enfermedad superior a 12 meses, pacientes sin depresión severa o delirio, paciente sin brote o con deterioro cognitivo tal que no permita realizar el estudio, menores de 55 años); de ellos 14 pertenecientes al sexo femenino y 2 al sexo masculino. Muestra suficiente para el estudio realizado si tomamos en cuenta que es una enfermedad que presenta una baja prevalencia e incidencia en climas templados como el nuestro (Cabrera-Gomez et al., 1998; Cabrera-Gomez et al., 2000; Risco et al., 2011), enfatizando esto además por la escasa densidad poblacional de nuestra provincia (<400 000 habitantes). La totalidad de estos factores nos revelan como una zona cuyo riesgo y prevalencia es bajo para esta patología (<5 casos/100.000).

### *Procedimiento*

Se realizó una entrevista estructurada con datos clínicos y sociodemográficos, incluyendo además factores de riesgo para deterioro cognitivo como: edad, sexo, escolaridad, procedencia, así como se realizó la medición de discapacidad para la Esclerosis Múltiple: Disease steps y de Kurtzke. Luego realizaron los estudios neuropsicológicos como: el Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein,

Folsterin, & McHugh, 1975) Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Biundo et al., 2016), además se empleó la Escala de Depresión de Hamilton para establecer los criterios de exclusión en caso de depresión severa. Para la valoración de la disfunción frontal se empleo el test Frontal Assesment Battery (FAB) (D'Onofrio et al., 2018; Hurtado-Pomares et al., 2018).

### *Diagnóstico*

El diagnóstico de cada paciente se realizó tomando como deterioro cognitivo leve a los pacientes que presentaron puntuaciones del MMSE entre 23 y 26 puntos y del MoCA entre 23 y 26 puntos, los pacientes que presentaron puntuaciones inferiores a las anteriores fueron considerados portadores de demencia.

### *Análisis estadístico*

En primer lugar, se procedió a analizar las características demográficas y clínicas de la muestra planteadas en tablas de número y por ciento, así como a la división de los grupos según la clasificación clínica de la EM. Posteriormente se comenzaron a relacionar estas variables con las medias  $\pm$  desviación estándar de las escalas neuropsicológicas. Además, se plantearon tablas donde se relacionan los resultados de las escalas de discapacidad con las realizadas para evaluar el estado cognitivo de los sujetos, los cuales igualmente fueron clasificados según el estado mental de los mismos como deterioro cognitivo leve, dementes o estado mental normal. A las variables catalogadas como riesgo para deterioro cognitivo se les realizó un análisis de correlaciones bivariadas de Pearson entre el estado mental y las variables clínicas y demográficas, tomando como significativo los valores inferiores a 0,05.

Para el procesamiento de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS

versión 15. Las pruebas realizadas fueron las siguientes: análisis descriptivos, medias y desviaciones estándares, puntuaciones máximas y mínimas, y porcentajes para poder describir los diferentes tipos de pacientes, se analizó si la diferencia entre las muestras fue significativa a través de la prueba T de Student.

### Resultados

En el Gráfico 1 se muestra la distribución demográfica de los pacientes con

Esclerosis Múltiple (EM), donde se aprecia como la gran mayoría pertenece al sexo femenino, representando el 87,5%. Un alto porcentaje de pacientes cursó hasta el preuniversitario (43,8%), seguido por los culminaron la universidad con el 37,5%, mientras que sólo un 12,5% de los pacientes llegaron a terminar la primaria. Se encontró además un predominio de la procedencia urbana (81,3%).

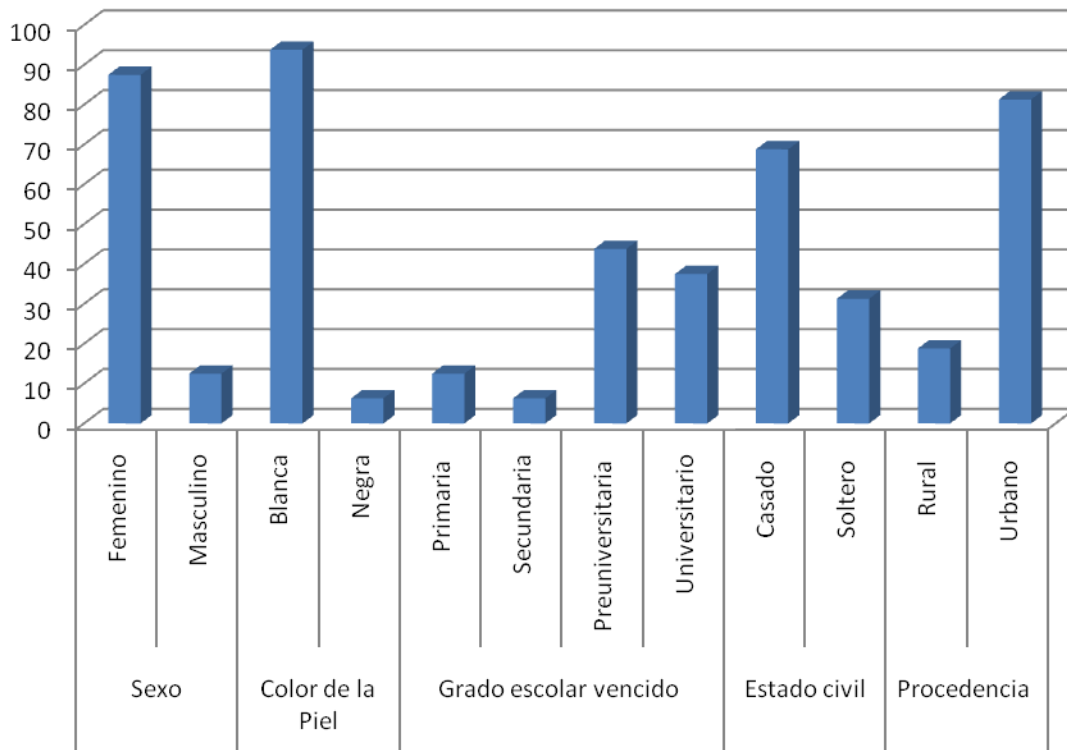


Gráfico 1. Distribución de pacientes según variables demográficas.

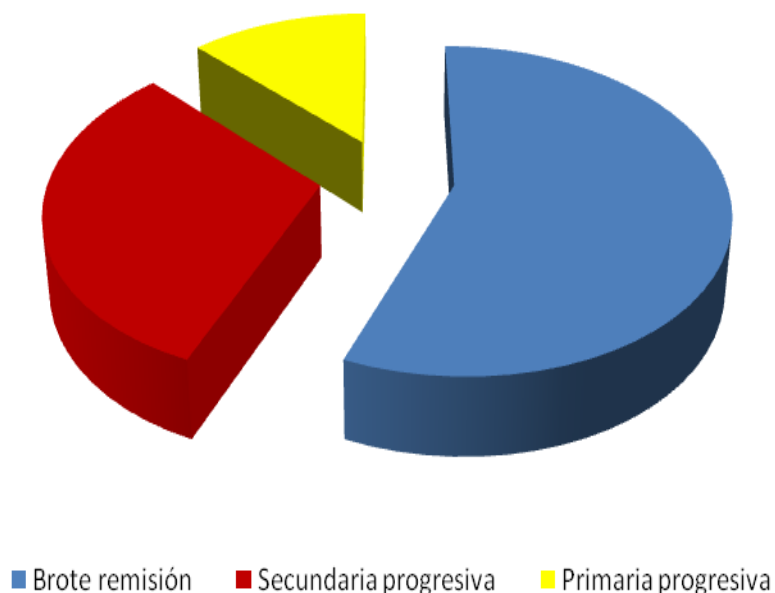


Gráfico 2. Distribución según tipo de Esclerosis Múltiple

De acuerdo a la distribución de los pacientes estudiados según el tipo de EM, tenemos que la mayor frecuencia correspondió a los pacientes que presentan una EM de tipo brote remisión con más del 50% de la muestra (n=9; 56,3%), seguido por los pacientes que presentan EM secundaria progresiva con 5 pacientes y los que presentaron EM primaria progresiva solo representaron el 12,5% del total de la Muestra (ver Gráfico 2).

En la Tabla 1 vemos la relación existente entre las variables demográficas y el resultado de las escalas neuropsicológicas dado en media  $\pm$  desviación estándar,

donde encontramos como el MMSE mostró valores inferiores en el sexo masculino, no ocurriendo lo mismo con el MoCA que dio resultados inferiores en las mujeres con media de  $21,71 \pm 3,1$ , los hombres presentaron mayor disfunción frontal con puntuación inferiores a 15 puntos ( $14,0 \pm 1,4$ ). En relación a la escolaridad los pacientes con escolaridad secundaria mostraron los menores valores del FAB con una media de  $13,0 \pm 0,2$  y del MMSE con  $21,0 \pm 0,03$ . Los pacientes que llegaron hasta el preuniversitario fueron los que presentaron mayores valores en las escalas con una media del MMSE de  $24,7 \pm 2,1$  y del MoCA de  $22,7 \pm 3,2$ .

Tabla 1

Relación entre las variables demográficas y la media  $\pm$  desviación estándar de las escalas neuropsicológicas.

		MMSE	MoCA	FAB
Sexo	Femenino	23,79 $\pm$ 1,9	21,71 $\pm$ 3,1	15,5 $\pm$ 1,0
	Masculino	22,0 $\pm$ 1,4	22,0 $\pm$ 0,001	14,0 $\pm$ 1,4
Grado escolar terminado	Primaria	23,5 $\pm$ 0,7	17,5 $\pm$ 3,5	15,5, 0,7
	Secundaria	21,0 $\pm$ 0,03	22,0 $\pm$ 0,1	13,0 $\pm$ 0,2
	Preuniversitario	24,7 $\pm$ 2,1	22,7 $\pm$ 3,2	15,7 $\pm$ 0,95
	Universitario	22,67 $\pm$ 1,0	22,0 $\pm$ 1,4	15,17 $\pm$ 1,2
Estado civil	Casado	23,45 $\pm$ 1,86	22,36 $\pm$ 2,61	15,55 $\pm$ 1,13
	Soltero	23,8 $\pm$ 2,2	20,4 $\pm$ 3,6	14,8 $\pm$ 1,1
Procedencia	Rural	22,3 $\pm$ 1,15	19,67 $\pm$ 2,5	15,33 $\pm$ 0,58
	Urbano	23,85 $\pm$ 1,9	22,23 $\pm$ 2,86	15,31 $\pm$ 1,14

Nota: **MMSE**: Mini-Mental State Examination. **MoCA**: Montreal cognitive Assessment. **FAB**: Frontal Assessment Battery.

En la Tabla 2 vemos el análisis realizado de las variables clínico-demográficas y su relación con la presentación de demencia o no según los valores para el MoCA establecido en el método del trabajo, (utilizando esta escala por su mayor especificidad sobre el MMSE) donde para el análisis de los pacientes no dementes incluimos tanto a los que presentaron DCL como al paciente con valores normales de esta escala lo que además nos ofrece una muestra más homogénea entre los 2 grupos a estudiar, a estos se le empleó un estudio de correlación de Pearson que nos muestra como la edad es la variable que ofrece mayor significación estadística incluso a un nivel superior al establecido por nosotros con valores superiores a la media de la muestra (48,5  $\pm$  8,8) una  $p=0,001$  y una  $R=-0,62$ , llegando este último a valores próximos a la unidad, lo que nos confirma una relación inversamente proporcional entre los valores de la edad y del MoCA (a mayores valores de edad menores valores del MoCA). Ocurriendo algo similar con el

tiempo de evolución dado en años, aunque con una significación menor con valores de  $p=0,002$ ,  $R=-0,57$  mostrando al igual que la edad una relación inversamente proporcional es decir a mayores valores de esta variable menor será la puntuación del MoCA. El resto de las variables muestra diferencia entre los dos grupos, aunque sin diferencia significativa entre ellos, tal es el caso de las variables de las escalas funcionales para EM donde la principal de ellas, Escala de Kurtzke, mostró valores en las dementes de 3,05  $\pm$  1,64 contra 2,83  $\pm$  0,68 de los pacientes sin demencia. Una variable que llama la atención fue el número de lesiones por resonancia magnética donde no se encontró significación estadística entre grupos (16,10  $\pm$  7,62 vs 16,50  $\pm$  8,76;  $p=0,9$ ) lo mismo pasa con el número de brotes, aunque en este, aunque no mostró una  $p$  significativa los valores de los pacientes con mayor deterioro fue muy superior al otro grupo (9,70  $\pm$  5,50 vs 6,67  $\pm$  2,34).

Tabla 2

*Análisis de variables relacionadas con el deterioro cognitivo según el MoCA en pacientes con Esclerosis Múltiple.*

<b>Variables clínico y demográficas</b>	<b>Total n= 16</b>	<b>Con demencia n= 9</b>	<b>Sin demencia n= 7</b>	<b>p</b>	<b>R</b>
<b>Edad</b>	43,2 ± 11,5	48,5 ± 8,8	34,3 ± 10,2	0,01	-0,62*
<b>Tiempo de evolución en años</b>	11,25 ± 6,4	14,0 ± 6,0	6,67 ± 4,55	0,02	-0,57**
<b>Escala de Kurtzke</b>	2,97 ± 1,34	3,05 ± 1,64	2,83 ± 0,68	0,71	-0,81
<b>Escala de sistemas funcionales</b>	8,38 ± 3,36	9,30 ± 3,77	6,83 ± 1,94	0,10	-0,37
<b>Escala Disease Steps</b>	2,31 ± 0,87	2,50 ± 0,97	2,00 ± 0,63	0,23	-0,29
<b>Número de lesiones en RMN</b>	16, 25 ± 7,8	16,10 ± 7,62	16,50 ± 8,76	0,9	0,26
<b>Número de brotes</b>	8,56 ± 4,71	9,70 ± 5,50	6,67 ± 2,34	0,23	-0,32
<b>Edad de Inicio</b>	32,5 ± 8,9	34,0 ± 9,9	30,0 ± 6,99	0,36	-0,22

*Nota:* \*La correlación es significativa al nivel 0,01. \*\* La correlación es significativa al nivel 0,05.

En la Tabla 3 vemos la relación que presentaron los pacientes, según el tipo de EM y el resultado de las escalas neuropsicológicas, donde encontramos que el MoCA mostró los valores más bajos con una media de  $21,75 \pm 2,9$  del total de pacientes siendo los del MMSE de  $23,56 \pm 1,9$ . Los valores más bajos de ambas escalas las mostró el grupo de pacientes que presentaron la forma clínica secundaria

progresiva mostrando valores bajos tanto del MMSE como del MoCA ( $23,4 \pm 2,5$ ;  $21,0 \pm 4,8$ ), contrastando con los valores cercanos a la normalidad de los pacientes con EM primaria progresiva (MMSE:  $24,5 \pm 2,1$ ; MoCA:  $23,5 \pm 2,1$ ). Los pacientes con EM con brotes remisión presentaron valores del MoCA de  $21,78 \pm 1,6$  y del MMSE de  $23,44 \pm 1,6$ .

Tabla 3

*Relación entre el tipo de Esclerosis Múltiple y la media  $\pm$  desviación estándar del MMSE y MoCA.*

<b>Tipo de Esclerosis Múltiple</b>	<b>MMSE</b>	<b>MoCA</b>
<b>Brote remisión</b>	23,44 $\pm$ 1,6	21,78 $\pm$ 1,6
<b>Secundaria progresiva</b>	23,4 $\pm$ 2,5	21,0 $\pm$ 4,8
<b>Primaria progresiva</b>	24,5 $\pm$ 2,1	23,5 $\pm$ 2,1
<b>Total</b>	23,56 $\pm$ 1,9	21,75 $\pm$ 2,9

*Nota:* Fuente: Encuesta realizadas a pacientes con Esclerosis Múltiple.

El tiempo de evolución es una variable fundamental en el pronóstico de los pacientes con EM y en la Tabla 4 vemos la relación entre este y las escalas neuropsicológicas, donde observamos como los pacientes con menos de 5 años de evolución ya presentan alteración cognitiva según el MoCA (21,25  $\pm$  4,2), mostrando además que los pacientes con más de 11 años de evolución presentaron

valores menores tanto del MoCA (21,22  $\pm$  2,3) como del MMSE (22,89  $\pm$  1,9) así como valores de disfunción frontal según el FAB (15,11  $\pm$  0,9), los pacientes con un tiempo de evolución entre 6 y 10 años presentaron valores superiores aunque aún por debajo de la normalidad en las tres escalas empleadas con valores de MoCA: 24,00  $\pm$  2,6; MMSE: 24,00  $\pm$  2,0 y FAB: 15,00  $\pm$  2,0.

Tabla 4

*Relación entre el tiempo de evolución y las escalas neuropsicológicas.*

<b>Tiempo de evolución de la enfermedad</b>	<b>MoCA</b>	<b>MMSE</b>	<b>FAB</b>
<b>Hasta 5 años</b>	21,25 $\pm$ 4,2	24,75 $\pm$ 1,5	16,00 $\pm$ 0,8
<b>De 6 a 10 años</b>	24,00 $\pm$ 2,6	24,00 $\pm$ 2,0	15,00 $\pm$ 2,0
<b>Más de 11 años</b>	21,22 $\pm$ 2,3	22,89 $\pm$ 1,9	15,11 $\pm$ 0,9
<b>Total</b>	21,75 $\pm$ 2,9	23,56 $\pm$ 1,9	15,31 $\pm$ 1,1

*Nota:* **FAB:** Frontal Assessment Battery

En la Tabla 5 vemos la relación existente entre las diferentes escalas de disfunción para la EM y la clasificación según el estado mental donde vemos como los pacientes clasificados como DCL tienen mayor discapacidad, la escala de Kurtzke

(demencia: 2,6  $\pm$  0,9; DCL: 3,5  $\pm$  1,8), la escala que mide los sistemas funcionales muestra la mayor discapacidad para los pacientes con mayor deterioro 9,11  $\pm$  3,9, DCL: 7,5  $\pm$  2,6 y estado mental normal: 7,0  $\pm$  0,8 siendo la media total de la muestra 8,38  $\pm$



3,36. La escala de Disease Steps muestra resultado similar con los valores que muestran menos discapacidad correspondiente al mejor estado mental  $2,0 \pm$

$0,3$  y los que presentaron mayor toma mental presentaron mayor discapacidad por esta escala con  $2,44 \pm 1,0$ .

Tabla 5

*Relación entre estado mental según MoCA y la media  $\pm$  desviación estándar de las escalas para discapacidad en pacientes con Esclerosis Múltiple.*

Escalas EM	Demencia	DCL	Normal	Total
Kurztko	$2,6 \pm 0,9$	$3,5 \pm 1,8$	$2,5 \pm 0,6$	$2,9 \pm 1,34$
Sistemas Funcionales	$9,11 \pm 3,9$	$7,5 \pm 2,6$	$7,0 \pm 0,8$	$8,38 \pm 3,36$
Disease steps	$2,44 \pm 1,0$	$2,17 \pm 0,7$	$2,0 \pm 0,3$	$2,31 \pm 0,87$

Nota: Fuente: Encuesta realizadas a pacientes con Esclerosis Múltiple.

## Discusión

La EM se mantiene como la enfermedad degenerativa que provoca más discapacidad en adultos jóvenes, descrita tradicionalmente en países de climas fríos, aunque recientemente se ha demostrado un aumento de su incidencia en climas templados (Bezzini & Battaglia, 2017; Eskandarieh, Heydarpour, Minagar, Pourmand, & Sahraian, 2016; Heydarpour, Khoshkish, Abtahi, Moradi-Lakeh, & Sahraian, 2015), en nuestra provincia dada nuestra escasa densidad poblacional tenemos una baja prevalencia lo cual se evidencia en la muestra utilizada, donde al igual que en la mayoría de los estudios realizados el mayor número de pacientes perteneció al sexo femenino (Goodin, 2016; Leray, Moreau, Fromont, & Edan, 2016; Magyari, 2016), así como el color de la piel donde está demostrado que la raza blanca sufre más de la enfermedad que los pacientes con otra raza aunque estudios han de mostrado la presencia de la misma en diferentes etnias no nórdicas (Fereidan-Esfahani, Abtahi, Nourian, & Etemadifar, 2013; Langer-Gould, Brara, Beaber, & Zhang, 2013). En relación al tipo de EM

nuestro estudio demostró que la mayor frecuencia de pacientes afectados se mantienen en brote remisión en concordancia con lo demostrado en otros estudios independiente de la latitud como el realizado en 2017 en Turquía donde el porcentaje de estos fue del 81,9% del total de casos estudiados (Akdemir, Terzi, Arslan, & Onar, 2017) y de la mayoría de los trabajos publicados en 2017 donde la mayoría de los pacientes pertenecieron a este tipo (Green, Cutter, Friendly, & Kister, 2017; Johnen et al., 2017).

Al establecer la relación entre las variables sociodemográficas y las escalas neuropsicológicas encontramos en la tabla relacionada a este análisis como los valores del MoCA fueron inferiores en la mayoría de las variables analizadas pues es esta herramienta la que ha demostrado mayor especificidad en demostrar la presencia de alteración cognitiva en enfermedades del sistema nervioso (Dagenais et al., 2013; Freitas et al., 2016) es así pues que los pacientes del sexo masculino presentaron valores del MoCA superiores y casi similares del MMSE pudiendo esto estar en

relación al mayor número de pacientes del sexo femenino en la muestra utilizada y al ser más frecuente en estas pudieran presentar mayor tiempo de evolución de la enfermedad, resultado concluyente para la mayoría de los autores (Magyari, 2016), mostrando algunos de ellos resultados similares aunque con un número de la muestra diferente al nuestro (Burggraaff, Knol, & Uitdehaag, 2017; Krysko & O'Connor, 2016), otros autores encontraron valores contrarios utilizando muestras más homogéneas concluyendo que el sexo no influye en el funcionamiento cognitivo de estos pacientes (Beatty & Aupperle, 2002). En cuanto a la escolaridad de los pacientes estudiados y los valores de las escalas es claramente comprensible como se establece una relación entre la mayor escolaridad y mayores valores de las escalas neuropsicológicas, pudiendo utilizar para esto la teoría de la reserva cognitiva pues a mayor grado escolar ésta sería mayor como señalan en sus estudios Martins Da et al. (2015) y Luerding, Gebel, Gebel, Schwab-Malek, & Weissert (2016), donde proponen el nivel educacional y la reserva cognitiva como factores protectores en la EM, señalando que en nuestro trabajo esta relación no fue uniforme pudiendo esto estar dado por las características de la enfermedad donde se producen lesiones en diferentes áreas corticales y subcorticales con afectación difusa en todos los sujetos lo que puede llevar al traste de diferentes funciones corticales independiente del grado escolar cursado, lo anterior comentado por otros autores independientemente de las escalas neuropsicológicas utilizadas (Bonavita et al., 2017; Burggraaff et al., 2017). Otro de los factores de riesgo analizados fue la procedencia, donde encontramos que dado

que los pacientes de áreas rurales tienen un desempeño intelectual menor las escalas mostraron valores menores, aunque la diferencia entre ellas no fue significativa, aunque en otros estudios relacionan la prevalencia de la enfermedad en áreas rurales con la actividad y exposición a tóxicos (Mattioli, Stampatori, Bellomi, & Capra, 2011). Desde hace aproximadamente una década se vienen realizando numerosos estudios que demuestran la presencia de deterioro cognitivo en pacientes con EM, tal es el caso del artículo de Amato, Zipoli y Portaccio (2006) que corroboraron esta afirmación demostrando el porcentaje de paciente con compromiso cognitivo varía desde un 40 a un 65% dependiendo de las herramientas utilizadas e independientemente del tipo de o variante de la enfermedad.

La diferencia entre el estado mental entre sexos en pacientes con EM es un tema tratado en la mayoría de las publicaciones, donde la mayoría coincide en la sensibilidad del MMSE, pero en la especificidad del Montreal Test, el cual complementa y profundiza en áreas como la orientación visuoespacial y memoria (Freitas et al., 2016; Kirkland, Wallack, Rancourt, & Ploughman, 2015; Vacaras et al., 2014).

En relación al estado mental de los pacientes con EM y la presencia de deterioro cognitivo en los mismos tenemos que, inicialmente la enfermedad que se catalogó como exclusivamente desmielinizante, se comienza a hablar de una enfermedad que involucra además la sustancia gris cortical, es así cuando desde la década del 90 se comienzan a realizar estudios encaminados a demostrar la presencia de toma cognitiva en estos pacientes (Jennekens-Schinkel, Lanser, van

der Velde, & Sanders, 1990; Kujala, Portin, Revonsuo, & Ruutinen, 1994). En nuestro estudio luego del análisis bivariado demostró, al analizar los factores clínicos y demográficos, con una "n" similar en los dos grupos, que fue la edad la que mostró mayor significación estadística inversamente proporcional donde la R de Pearson llega casi a la unidad con una significación importante (al nivel 0,01, es decir al 99%), lo que demuestra que a mayor edad menor serán los valores del MoCA con mayor deterioro cognitivo, resultado que se asemeja al encontrado por otros autores este mismo año donde la media de edad se comportó similar a la nuestra y mostrando la misma relación estadística (Heldner et al., 2017; Hyncicova et al., 2017), junto con la edad de los pacientes el tiempo de evolución en años mostró una correlación igualmente inversamente proporcional, es decir a mayor tiempo de evolución menores serán los valores del MoCA con mayor deterioro cognitivo, demostrado de esta forma el carácter degenerativo y progresivo que tiene la enfermedad sobre el sistema nervioso central.

El análisis del comportamiento del estado mental de los pacientes según el tipo de EM es un tema ampliamente debatido en la literatura y publicaciones afines, aunque la mayoría de estos se han realizado independientemente, analizando el estado y los factores que afectan el estado mental de los pacientes separándolos por grupos, coincidiendo estos que se produce una afectación cognitiva en todos los tipos de la enfermedad (Amato et al., 2006; Gouveia et al., 2017; Hyncicova et al., 2017), en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, lo que nos demuestra que no parece ser el tipo de EM lo que influye en la cuantía del

deterioro cognitivo en estos pacientes. Pudiendo asociar al hecho, que los pacientes con la forma progresiva presentaran valores más bajos en las dos escalas a que estos presentan una evolución más prolongada de la enfermedad.

Otro dilema reseñado en nuestro trabajo fue el cómo desde los años iniciales de la enfermedad aparece la presencia de alteración cognitiva, fenómeno demostrado aunque tratado con menor frecuencia (Amato, 2017), pues se sobrepone a esto el mayor deterioro mental que aparece con la evolución natural de la enfermedad fundamentalmente luego de 10 años de su evolución al igual que los resultados encontrados por Bergsland et al. (2017) que confirmaron además la evolución luego de 10 años de estos pacientes con empeoramiento además la discapacidad y atrofia mental, punto este confirmado por nuestro estudio, pues este grupo de pacientes presentaron alteración en todas las escalas neuropsicológicas, tanto en el MMSE, el MoCA como en el FAB que demuestra la presencia de franca disfunción frontal, reforzando de esta forma el carácter múltiple de la afectación en el sistema nervioso central así como la alteración de diversos neurotransmisores que participan en las vías que actúan en los procesos cognitivos como el noradrenérgico, colinérgico y dopaminérgico y confirma la afectación e influencia de otros en este proceso como la serotonina y el glutamato (Malinova, Dijkstra, & de Vries, 2017; Pittaluga, 2017), aun desde el inicio de la enfermedad.

El Montreal Cognitive Assessment se ha mantenido como una herramienta para medir el estado cognitivo de los pacientes con enfermedades degenerativas del

sistema nervioso central y dentro de esta se mantiene demostrando su especificidad en los pacientes con EM, en nuestro trabajo demostramos como se mantiene la relación entre el empeoramiento de sus valores y el aumento de las lesiones desmielinizantes encontradas en la resonancia magnética, el tiempo de evolución y la edad de inicio, mostrando los peores valores los pacientes catalogados como demenciados frente a los pacientes con DCL, según los valores del MoCA, si bien no se logró establecer una relación estadísticamente significativa probablemente debido al número de la muestra, los resultados nuestros se ven avalados por los encontrados en otros estudios donde utilizaron esta herramienta neuropsicológica con resultados similares tanto el realizado por Dagenais et al. (2013) como el estudio de Freitas et al. (2016), donde demostraron estadísticamente y con un mayor número de pacientes resultados similares a los nuestros.

En una enfermedad con un carácter progresivo e incapacitante como lo es la EM es lógico pensar que a medida que el paciente empeora funcionalmente empeorará el estado mental de estos, el análisis de nuestro trabajo no escapa a tal afirmación, pues los pacientes con mayor discapacidad en la escala de Kurtzke presentaron mayor afección cognitiva, aunque no lo pudimos avalar con una diferencia estadísticamente significativa, posiblemente debido al número de la muestra, problema no mostrado por autores residentes en países donde la incidencia es mayor (ambos autores utilizaron muestras superiores a 900 pacientes), aun así los resultados encontrados por estos fueron similares a los nuestros (Benedict et al., 2017; Benesova & Tvaroh, 2017). La discapacidad funcional en los pacientes con EM viene dado por la presencia de lesiones

inflamatorias desmielinizantes en sustancia blanca que aparecen de forma difusa asociada a desmielinización cortical que aparecen como fenómenos al unísono, con lesión axonal difusa, activación de microglías resultando en una inflamación global cerebral y meníngea (Kutzelnigg et al., 2005).

## Conclusiones

La presente investigación nos refuerza el hecho de que la Esclerosis Múltiple, luego de ser una enfermedad eminentemente desmielinizante, traduce además un daño cortical y difuso incluso desde los primeros años de iniciada la enfermedad, deterioro que se acentúa a medida que avanza la edad pues confirmamos como a mayor edad menores serán los valores de las escalas neuropsicológicas en estos pacientes, ocurriendo algo similar con el tiempo de evolución pues a mayor tiempo de evolución de los pacientes con esclerosis múltiple mayor deterioro cognitivo presentaran.

## Referencias

- Akdemir, N., Terzi, M., Arslan, N., & Onar, M. (2017). Prevalence of multiple sclerosis in the middle black sea region of turkey and demographic characteristics of patients. *Nöro Psikiyatri Arşivi*, *54*(1), 11-14. doi: 10.5152/npa.2016.12451
- Alifirova, V. M., & Titiova, M. A. (2013). Clinical characteristics of multiple sclerosis in the Tomsk region. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova*, *113*(10 Pt 2), 15-17.
- Amato, M. P. (2017). The diagnostic dilemma of multiple sclerosis presenting with isolated cognitive and behavioral

disorders. *Multiple Sclerosis*, 1561-1563. doi: 10.1177/1352458517705002.

Amato, M. P., Zipoli, V., & Portaccio, E. (2006). Multiple sclerosis-related cognitive changes: A review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of Neurological Science*, 245(1-2), 41-46. doi: 10.1016/j.jns.2005.08.019

Beatty, W. W., & Aupperle, R. L. (2002). Sex differences in cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(4), 472-480. doi: 10.1076/clin.16.4.472.13904

Benedict, R. H., Cohan, S., Lynch, S. G., Riestler, K., Wang, P., Castro-Borrero, W.,...Sabatella, G. (2017). Improved cognitive outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with daclizumab beta: Results from the DECIDE study. *Multiple Sclerosis*, 24(6), 795-804. doi: 10.1177/1352458517707345.

Benesova, Y., & Tvaroh, A. (2017). Cognition and fatigue in patients with relapsing multiple sclerosis treated by subcutaneous interferon beta-1a: An observational study SKORE. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 10(1), 18-32. doi:10.1177/1756285616671882.

Bergsland, N., Horakova, D., Dwyer, M. G., Uher, T., Vaneckova, M., Tyblova, M.,...Zivadinov, R. (2017). Gray matter atrophy patterns in multiple sclerosis: A 10-year source-based morphometry study. *Neuroimage. Clinical.*, 17, 444-451. doi: 10.1016/j.nicl.2017.11.002

Bezzini, D., & Battaglia, M. A. (2017). Multiple Sclerosis epidemiology in Europe. *Advances in Experimental Medicine and*

*Biology*, 958,141-159. doi: 10.1007/978-3-319-47861-6\_9

Biundo, R., Weis, L., Bostantjopoulou, S., Stefanova, E., Falup-Pecurariu, C., Kramberger, M. G.,...Aarsaland, D. (2016). MMSE and MoCA in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a multicenter 1-year follow-up study. *Journal of neural transmission.(Vienna.)*, 123(4), 431-438. doi: 10.1007/s00702-016-1517-6

Bonavita, S., Sacco, R., Esposito, S., d'Ambrosio, A., Della, C. M., Corbo, D.,...Tedeschi, G. (2017). Default mode network changes in multiple sclerosis: A link between depression and cognitive impairment? *European Journal of Neurology*, 24(1), 27-36. doi: 10.1111/ene.13112

Burggraaff, J., Knol, D. L., & Uitdehaag, B. M. J. (2017). Regression-based norms for the symbol digit modalities test in the dutch population: Improving detection of cognitive impairment in multiple sclerosis? *European Neurology*, 77(5-6), 246-252. doi: 10.1159/000464405B

Cabrera-Gomez, J. A., Santana, E., Vals, O., Casanova, M., Alfaro, I., Gonzalez-Quevedo, A.,...Cabrera-Nuñez, J. A. (1998). Caracterización clínica de los pacientes con esclerosis múltiple en Cuba. *Revista de Neurología*, 26(153), 723-728. Recuperado de <https://www.neurologia.com/articulo/981001>

Cabrera-Gomez, J. A., Santana-Capote, E., Echazabal-Santana, N., az de la, F. A., Casanova, M., Gomez, L.,...Ruiz-Peraza, M. (2000). Estado actual del la esclerosis múltiple en Cuba. *Revista de Neurología*,

31(5), 482-493. Recuperado de <https://www.neurologia.com/articulo/99467>

Dagenais, E., Rouleau, I., Demers, M., Jobin, C., Roger, E., Chamelian, L., & Duquette, P. (2013). Value of the MoCA test as a screening instrument in multiple sclerosis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 40(3), 410-415.

Delov, R. A., Rozhdestvenskii, A. S., Marks, E. A., Smialovskii, V. E., Khanokh, E. V., Kakulia, A. V.,...Agapova, Olu. (2013). [Clinical and electrophysiological and molecular genetic characteristics of the course of relapsing-remitting multiple sclerosis]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova*, 113(10), 55-59.

D'Onofrio, G., Panza, F., Sancarolo, D., Addante, F., Solfrizzi, V., Cantarini, C.,...Seripa, D. (2018). Executive dysfunction detected with the frontal assessment battery in Alzheimer's disease versus vascular dementia. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 62(2), 699-711. doi: 10.3233/JAD-170365

Eskandarieh, S., Heydarpour, P., Minagar, A., Pourmand, S., & Sahraian, M. A. (2016). Multiple sclerosis epidemiology in East Asia, South East Asia and South Asia: A systematic review. *Neuroepidemiology*, 46(3), 209-221. doi: 10.1159/000444019

Fereidan-Esfahani, M., Abtahi, S. H., Nourian, S. M., & Etemadifar, M. (2013). Multiple sclerosis among Iranian-Arabs and Persians of Khuzestan: Is there any ethnic difference? *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(10), 2309-2310.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P.R. (1975). Mini-Mental State. A practical

method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research*, 12, 1989-198.

Freitas, S., Batista, S., Afonso, A. C., Simoes, M. R., de, S. L., Cunha, L., & Santana, I. (2016). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a screening test for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Applied Neuropsychology. Adult*, 25(1), 57-70. doi: 10.1080/23279095.2016.12431

Goodin, D. S. (2016). The epidemiology of multiple sclerosis: Insights to a causal cascade. *Handbook of Clinical Neurology*. 138 173-206. doi: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00011-2

Gouveia, A., Dias, S. P., Santos, T., Rocha, H., Coelho, C. R., Ruano, L.,...Batista, S. (2017). Cognitive impairment and magnetic resonance imaging correlates in primary progressive multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*, 136(2), 109-115. doi: 10.1111/ane.12702

Green, R., Cutter, G., Friendly, M., & Kister, I. (2017). Which symptoms contribute the most to patients' perception of health in multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, 3(3), 1-6. doi: 10.1177/2055217317728301

Heldner, M. R., Kaufmann-Ezra, S., Gutbrod, K., Bernasconi, C., Bigi, S., Blatter, V.,...Kamm, C. P. (2017). Behavioral changes in patients with multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 28, 437. doi: 10.3389/fneur.2017.00437

Hernandez-Valero, E., Cabrera-Gomez, J. A., & Valenzuela, C. (2004). Clinical features of multiple sclerosis in Western

Cuba. A comparison with two other regions in the country. *Revista de Neurología*, 38(9), 818-823. Recuperado de <https://www.neurologia.com/articulo/2003331/eng>

Heydarpour, P., Khoshkish, S., Abtahi, S., Moradi-Lakeh, M., & Sahraian, M. A. (2015). Multiple sclerosis epidemiology in Middle East and North Africa: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*, 44(4), 232-244. doi: 10.1159/000431042

Hurtado-Pomares, M., Carmen Terol-Cantero, M., Sanchez-Perez, A., Peral-Gomez, P., Valera-Gran, D., & Navarrete-Munoz, E. M. (2018). The frontal assessment battery in clinical practice: a systematic review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(2), 237-251. doi: 10.1002/gps.4751

Hyncicova, E., Vyhnalek, M., Kalina, A., Martinkovic, L., Nikolai, T., Lisy, J.,...Laczó, J. (2017). Cognitive impairment and structural brain changes in patients with clinically isolated syndrome at high risk for multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 264(3), 482-493. doi: 10.1007/s00415-016-8368-9

Jennekens-Schinkel, A., Lanser, J. B., van der Velde, E. A., & Sanders, E. A. (1990). Performances of multiple sclerosis patients in tasks requiring language and visuoconstruction. Assessment of outpatients in quiescent disease stages. *Journal of the Neurological Sciences*, 95(1), 89-103.

Johnen, A., Landmeyer, N. C., Burkner, P. C., Wiendl, H., Meuth, S. G., & Holling, H. (2017). Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple

sclerosis-A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 83, 568-578. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.005

Kirkland, M. C., Wallack, E. M., Rancourt, S. N., & Ploughman, M. (2015). comparing three dual-task methods and the relationship to physical and cognitive impairment in people with multiple sclerosis and controls. *Multiple Sclerosis International*, 24(12), 1617-1627. doi: 10.1177/1352458517728812.

Krysko, K. M., & O'Connor, P. (2016). Quality of life, cognition and mood in adults with pediatric multiple sclerosis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 43(3), 368-74. doi: 10.1017/cjn.2015.354.

Kujala, P., Portin, R., Revonsuo, A., & Ruutiainen, J. (1994). Automatic and controlled information processing in multiple sclerosis. *Brain*, 117 ( Pt 5) 1115-1126.

Kutzelnigg, A., Lucchinetti, C. F., Stadelmann, C., Bruck, W., Rauschka, H., Bergmann, M.,...Lassmann, H. (2005). Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*, 128(Pt 11), 2705-2712.

Langer-Gould, A., Brara, S. M., Beaver, B. E., & Zhang, J. L. (2013). Incidence of multiple sclerosis in multiple racial and ethnic groups. *Neurology*, 80(19), 1734-1739. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182918cc2

Leray, E., Moreau, T., Fromont, A., & Edan, G. (2016). Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Revue Neurologique*, 172(1), 3-13. doi: 10.1016/j.neurol.2015.10.006

Luerding, R., Gebel, S., Gebel, E. M., Schwab-Malek, S., & Weissert, R. (2016). Influence of formal education on cognitive reserve in patients with multiple sclerosis. *Frontiers of Neurology*, *7*, 46. doi: 10.3389/fneur.2016.00046.

Magyari, M. (2016). Gender differences in Multiple Sclerosis epidemiology and treatment response. *Danish Medical Journal*, *63*(3). pii: B5212.

Malinova, T. S., Dijkstra, C. D., & de Vries, H. E. (2017). Serotonin: A mediator of the gut-brain axis in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *24*(9), 1144–1150. doi: 10.1177/1352458517739975

Martins Da, S. A., Cavaco, S., Moreira, I., Bettencourt, A., Santos, E., Pinto, C.,...Montalban, X. (2015). Cognitive reserve in multiple sclerosis: Protective effects of education. *Multiple Sclerosis*, *21*(10), 1312-1321. doi: 10.1177/1352458515581874

Mattioli, F., Stampatori, C., Bellomi, F., & Capra, R. (2011). Natalizumab efficacy on cognitive impairment in MS. *Neurological Science*, *31*(Suppl. 3), 321-323. doi: 10.1007/s10072-010-0351-0

Pittaluga, A. (2017). CCL5-glutamate cross-talk in astrocyte-neuron communication in multiple sclerosis. *Frontiers in Immunology*, *8*, 1079. doi: 10.3389/fimmu.2017.01079

Risco, J., Maldonado, H., Luna, L., Osada, J., Ruiz, P., Juarez, A.,...Vizcarra, D. (2011). Latitudinal prevalence gradient of multiple sclerosis in Latin America. *Multiple Sclerosis*, *17*(9), 1055-9. doi: 10.1177/1352458511405562

Vacaras, V., Major, Z. Z., Seeworam, R., Major, K. A., Muresanu, D. F., & Buzoianu, A. D. (2014). Disease activity and disability evolution under glatiramer acetate: A clinical approach. *Neuropsychopharmacol Hungarica*, *16*(1), 11-18.