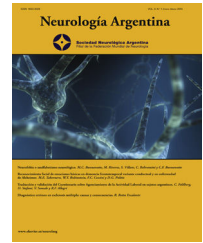




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Impacto de la fatiga y los síntomas anímicos en el funcionamiento cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple en brote remisión



Diana Bruno*, Fatima Pagani Cassará, Vladimiro Sinay, Teresa Torralva, Facundo Manes y María Roca

Instituto de Neurociencias Cognitivas y Traslacional (INCyT), Fundación INECO, Universidad Favaloro, CONICET

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de abril de 2016

Aceptado el 5 de septiembre de 2016

On-line el 18 de octubre de 2016

Palabras clave:

Esclerosis múltiple

Fatiga

Síntomas anímicos

Funciones ejecutivas

R E S U M E N

Introducción y objetivos: La fatiga es un síntoma frecuente en esclerosis múltiple (EM) y se acompaña de síntomas anímicos asociados subjetivamente al impacto de la enfermedad en la vida cotidiana. Al menos el 65% de los pacientes con EM presenta déficits ejecutivos. Estudios previos han sugerido que existe relación entre la fatiga y la velocidad de procesamiento de la información, y entre los síntomas anímicos y la atención. Poco se ha indagado sobre cómo estos síntomas impactan en otras funciones ejecutivas como flexibilidad cognitiva, control inhibitorio, capacidad de *multitasking* y memoria de trabajo. El objetivo del presente estudio fue examinar la relación entre la fatiga y los síntomas anímicos con el rendimiento en diversas pruebas ejecutivas en pacientes con esclerosis múltiple en brote remisión (EMBR).

Material y métodos: Se evaluó a 36 pacientes y 42 controles con el BDI-II, un cuestionario de fatiga y una batería neuropsicológica que incluyó pruebas ejecutivas.

Resultados: Los pacientes presentaron diferencias significativas con los controles en todas las variables de estudio (fatiga, síntomas anímicos y funcionamiento ejecutivo). Se observó que tanto la fatiga como los síntomas anímicos se correlacionan positivamente con la velocidad de procesamiento, la alternancia atencional, la memoria de trabajo y tareas de *multitasking*, mientras que solo la fatiga se correlaciona positivamente con el control inhibitorio.

Conclusión: Los síntomas de fatiga que presentan los pacientes con EMBR impactan no solo en la velocidad de procesamiento de los pacientes, sino también en otras medidas ejecutivas. Los síntomas anímicos se relacionan con déficits atencionales y con fallas en tareas de *multitasking*.

© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: dbruno@ineco.org.ar, dianabruno2@gmail.com (D. Bruno).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2016.09.002>

1853-0028/© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Impact of fatigue and mood symptoms on cognitive functioning in patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

A B S T R A C T

Keywords:

Multiple sclerosis
Fatigue
Mood symptoms
Executive functions

Introduction and objectives: Fatigue is a common symptom in multiple sclerosis (MS) and is accompanied by mood symptoms subjectively associated with the impact of the disease in daily life. At least 65% of patients with MS present executive deficits. Previous studies have suggested that there is a relationship between fatigue and information processing speed, and between mood symptoms and attention. Little has been researched into how these symptoms impact on other executive functions, such as cognitive flexibility, inhibitory control, multitasking ability and working memory. The aim of this study was to examine the relationship between fatigue and mood symptoms with various executive performance tests in patients with RRMS.

Material and methods: 36 patients and 42 controls were assessed with the BDI-II, a fatigue questionnaire and a neuropsychological battery that included executive functions.

Results: Patients showed significant differences as compared with controls in all study variables (fatigue, mood symptoms and executive functioning). Both fatigue and mood symptoms correlate with processing speed, attention alternation, working memory and multitasking ability, while only fatigue correlates positively with inhibitory control.

Conclusion: The symptoms of fatigue experienced by patients with RRMS impacted not only on patients' processing speed but also on other executive measures. Mood symptoms are associated with attention deficits and multitasking ability impairments.

© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central, de carácter crónico y progresivo. La mayoría de los pacientes presentan inicialmente una evolución de tipo brote y remisión con posterior progresión, aunque existen también formas progresivas de inicio. Su patogenia es desconocida, aunque se considera que interactúan factores genéticos y ambientales los cuales producen la activación del sistema inmunitario provocando inflamación, desmielinización y daño axonal. A nivel mundial es una de las enfermedades neurológicas crónicas más frecuente en adultos jóvenes. En América Latina la prevalencia es media, entre 1,6 y 19,6/100.000 habitantes¹⁻³.

En los últimos años los síntomas cognitivos y afectivos asociados a la enfermedad han ganado protagonismo debido a su alta frecuencia y al impacto negativo que producen en la calidad de vida de los pacientes con EM. Se estima que hasta un 65% de los pacientes presenta alteraciones cognitivas a lo largo de su enfermedad⁴⁻⁶, siendo las funciones ejecutivas uno de los dominios más afectados^{7-13,6,14-22}. Si bien el deterioro cognitivo es más frecuente y severo en estadios avanzados de la enfermedad, principalmente en las formas progresivas, se han detectado grados variables de deterioro cognitivo desde las etapas iniciales, siendo propuesto como un indicador pronóstico de la enfermedad y del impacto en la calidad de vida de los pacientes²³.

La fatiga es otro de los síntomas más frecuentes en la EM, afectando a entre un 65 y 97% de los pacientes. Si bien sus manifestaciones suelen ser inespecíficas, puede ser considerada genéricamente como una sensación de agotamiento o

dificultad para realizar actividades físicas o intelectuales²⁴, desproporcionada respecto al esfuerzo realizado o al grado de discapacidad²⁵. Las manifestaciones de la fatiga suelen solaparse con otras condiciones clínicas, como por ejemplo alteraciones en el estado de ánimo y cuadros de desatención, entre otras. El impacto en la funcionalidad del paciente es muy alto, no solo a nivel laboral sino también social, viéndose afectada inclusive la comunicación interpersonal²⁶. La asociación entre fatiga y deterioro cognitivo en pacientes con EM es controvertido. Si bien varios autores indican que no existiría una asociación entre ambas variables^{27,28}, otros estudios han demostrado incidencia de la fatiga cognitiva en la velocidad de procesamiento²⁹, en la atención sostenida²⁷ y el aprendizaje verbal³⁰.

Los síntomas anímicos tienen también una prevalencia alta en pacientes con EM, aunque con una distribución variable³¹⁻³⁴. Dichos síntomas anímicos suelen estar asociados subjetivamente al impacto de la enfermedad en la vida cotidiana³⁵⁻³⁷ e interfieren en el funcionamiento cognitivo, particularmente en la atención³⁸, en la velocidad de procesamiento de la información^{38,39} y en las funciones ejecutivas³⁹. Las investigaciones muestran la importancia de evaluar los síntomas anímicos, tanto por su prevalencia como por las posibilidades terapéuticas, y señalan la importancia del apoyo social para mitigar los mismos⁴⁰. De hecho, se ha reportado un caso, en nuestra población, en el cual la sintomatología neuropsiquiátrica fue la única manifestación de la EM⁴¹.

Kinsinger et al.⁴² indagan la relación entre estas variables (depresión, fatiga, percepción subjetiva de fallas cognitivas y medidas objetivas de funcionamiento neuropsicológico) en pacientes con EM. Sus hallazgos establecen una relación entre la fatiga, la depresión y la percepción subjetiva de fallas

cognitivas, aunque no se observó una correlación de las mismas con medidas objetivas neuropsicológicas. Igualmente es importante destacar que la administración de las pruebas se realizó por intermedio de entrevistas telefónicas y se evaluaron únicamente la amplitud atencional, la fluidez verbal y la memoria verbal, dejando por fuera otras funciones cognitivas asociadas al lóbulo frontal. A diferencia de los hallazgos mencionados, otros estudios han establecido que solo el dominio atencional correlaciona con los síntomas anímicos. Así, Nieto et al.³⁸ reportan que los síntomas depresivos en pacientes con EM se relacionan con el dominio atencional y no así con las funciones ejecutivas. Cabe destacar que las mismas fueron evaluadas solamente con 2 instrumentos (WSCT y FAS), limitando las conclusiones arribadas dada la complejidad del constructo. En esta misma línea Lubrinin et al.³⁹ determinaron la relación entre el estado de ánimo y el dominio atencional, particularmente la velocidad de procesamiento. En este caso incluyeron tareas que examinan únicamente el dominio atencional (TMT, PASAT, Stroop y Dígito-Símbolo), dejando nuevamente por fuera otras funciones ejecutivas.

El objetivo del presente estudio fue examinar si existe una relación entre la fatiga y los síntomas anímicos con otras funciones asociadas al lóbulo frontal no incluidas en estudios previos. Se incluyeron pruebas de alternancia atencional, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, control inhibitorio y *multitasking* en pacientes con EM en brote remitido.

Material y métodos

Participantes

Se evaluó a un total de 78 sujetos reclutados en el Instituto de Neurología Cognitiva (INECO) y en el Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro en el contexto del Programa de Investigación de Trastornos Cognitivos en EM. De los 78 sujetos, 36 tenían diagnóstico de EM cumpliendo los criterios McDonald⁴³. El grupo control estuvo formado por 42 sujetos sin antecedentes neurológicos o psiquiátricos, pareados con el grupo experimental por edad, sexo, años de educación y nivel de inteligencia premórbido.

Procedimiento

El estudio fue previamente aprobado por el comité de ética de INECO siguiendo las regulaciones establecidas internacionalmente para la investigación con seres humanos. Todos los participantes fueron evaluados con un test de inteligencia premórbida, el Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II)⁴⁴, la Escala Modificada del Impacto de la Fatiga en la EM^{45,46} y una batería de pruebas ejecutivas previamente asociadas a la presencia de EM:

- INECO Frontal Screening (IFS)⁴⁷. El IFS es una prueba de cribado ejecutivo que incluye los siguientes subtest: programación motora (3 puntos), instrucciones conflictivas (3 puntos), control inhibitorio motor (3 puntos), dígitos atrás (6 puntos), memoria de trabajo verbal (2 puntos), memoria de trabajo espacial (4 puntos), capacidad de

abstracción/conceptualización (3 puntos) y control inhibitorio verbal (6 puntos). La puntuación máxima es de 30 puntos y el tiempo de administración y de puntuación es de 10 minutos. El punto de corte sugerido para la detección de disfunción ejecutiva en pacientes con EM es de 25,5 puntos con una sensibilidad del 73,53% y una especificidad del 78,13%⁴⁸.

- Dígitos adelante⁴⁹. Permite evaluar la amplitud atencional. Para ello se le pide al sujeto que repita la serie de números que le presenta oralmente el evaluador que van aumentando progresivamente de 2 a 9 dígitos. El puntaje obtenido es igual a la cantidad de dígitos que logra repetir.
- Dígitos atrás⁴⁹. Permite evaluar la memoria de trabajo verbal. Para ello se le pide al sujeto que repita en sentido inverso los números que le presenta oralmente el evaluador que van aumentando progresivamente de 2 a 9 dígitos. El puntaje obtenido es igual a la cantidad de dígitos que logra repetir en sentido inverso.
- Fluencia verbal fonológica⁵⁰. En esta tarea los sujetos deben decir la mayor cantidad posible de palabras en un minuto para la categoría dada. En este estudio se utilizó la versión estandarizada de fluencia fonológica⁵¹. Así, se le pidió a los sujetos que generen la mayor cantidad de palabras con la letra P en un minuto, que no sean ni nombres propios ni palabras de la misma familia. El puntaje obtenido es igual a la cantidad de palabras emitidas que respondan a la consigna dentro del tiempo dado.
- Índice de Memoria Operativa⁴⁹: Formado por los subtest de Dígitos orden directo e inverso, Aritmética y Ordenamiento de Números y Letras del WAIS III. Este índice es una medida de la habilidad que posee un sujeto de mantener información en la mente disponible para su manipulación.
- Índice de velocidad de procesamiento⁴⁹. Formado por los subtest de Dígitos-Símbolos y Búsqueda de Símbolos del WAIS III. Este índice es una medida de la habilidad que posee un sujeto de procesar la información visual con rapidez.
- Trail Making test⁵². Este test consiste en 2 partes. En la parte A el sujeto debe unir con líneas los números del 1 al 25, evalúa la velocidad de procesamiento. En la parte B el sujeto debe unir con líneas alternativamente 13 números y 12 letras distribuidas en una hoja de papel. Así, deben unir los números en orden ascendente y las letras en orden alfabético (p. ej., 1, A, 2, B, 3, C, etc.). El puntaje en ambas condiciones es el tiempo total en segundos que le implica la tarea, observándose un peor desempeño cuanto más tiempo empleen en realizar la tarea.
- PASAT Paced Auditor Serial Addition Test⁵³. Este test evalúa la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento de la información auditiva, como así también la habilidad en el cálculo matemático. El sujeto debe escuchar una grabación en la cual se presenta una secuencia de 60 números y debe ir diciendo en voz alta el resultado de la suma de los últimos 2 dígitos consecutivos presentados. El puntaje es igual a la cantidad de respuestas correctas emitidas por el sujeto. En este estudio se utilizó la versión en la cual los números se presentan con una diferencia de tres segundos entre uno y otro.
- Versión adaptada del Wisconsin Card Sorting test⁵⁴. En este estudio utilizamos la versión del Wisconsin Card Sorting modificada por Nelson. Las cartas varían según 3

criterios básicos (color, forma y número) y deben ser ordenadas según los mismos. El participante elige el primer criterio que es evaluado como correcto y debe mantenerlo durante 6 cartas consecutivas, luego se le pide que cambie el criterio y las cartas deben ser ordenadas según el nuevo criterio. Luego de haber pasado por los 3 criterios, el sujeto debe volver a ordenar las cartas según los mismos respetando el orden establecido en la primera serie. Luego de lograr cumplir con cada criterio, el próximo es descubierto por parte del sujeto por ensayo error. El puntaje final es igual al número de categorías logradas antes de que se termine el mazo de 48 cartas. Se registran además el número de errores perseverativos y no perseverativos.

- Test del Hotel^{20,47,55,56}. Esta prueba fue adaptada para evaluación de las funciones ejecutivas por Torralva et al.⁴⁷ a partir de una tarea diseñada por Manly⁵⁵ para rehabilitación de los síntomas ejecutivos. La tarea consta de 6 actividades que son plausibles de ser realizadas en la administración de un hotel. El objetivo principal es tratar de hacer un poco de cada una de las 5 tareas en los 15 min disponibles. Las tareas son: ordenar facturas por cliente, las monedas de la propina por país, las credenciales de una conferencia que se realizará en el hotel por orden alfabético, buscar números de teléfonos en páginas amarillas y corregir los errores de tipeo de un folleto del hotel. Además, se le solicita que a los 6 min de comenzar la tarea debe presionar un botón para abrir las puertas del garaje porque llegó el proveedor, y 6 min después debe volver a presionar el botón para cerrar las puertas dado que el proveedor ya se retiró. Se puntúan: 1) el número de tareas que realizó (de 5); 2) el número de tareas que realizó correctamente (de 5); 3) el tiempo asignado a cada tarea, teniendo en cuenta que la asignación óptima es de 180 s por tarea se calculan los desvíos de tiempo por tarea y se suman; 4) si recordó abrir y cerrar la puerta del garaje (de 2), y 5) las desviaciones del tiempo de la puerta de garaje.

Análisis estadístico

Los datos demográficos, la información clínica y los resultados obtenidos en las pruebas neuropsicológicas fueron comparados entre controles y pacientes utilizando la prueba t de Student. Cuando no se pudo asumir la igualdad de varianzas se utilizaron pruebas no paramétricas (prueba U de Mann-Whitney). El análisis de correlaciones se realizó utilizando el coeficiente de correlación de Spearman. Todo el análisis estadístico fue realizado utilizando el paquete estadístico SPSS 20.0.

Resultados

Variables demográficas. Como se muestra en la [tabla 1](#) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a la edad, los años de educación formal y el nivel de inteligencia premórbida (véase la [tabla 1](#)).

Diferencias en pruebas de cribado ejecutivo. Como era esperable, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el puntaje total del IFS y en la mayoría de

Tabla 1 – Variables demográficas en sujetos con EM y controles sanos

	EM (N = 36)		Controles (N = 42)		p
	Media	Desvío	Media	Desvío	
Edad	39,19	10,22	37,07	10,71	0,37
Años de educación formal	16,61	3,29	16,81	2,70	0,77
WAT (máx = 51)	41,89	5,49	43,60	4,99	0,15

los subtest, con la excepción de los de Instrucciones Conflictivas y Memoria de Trabajo Verbal (véase la [tabla 2](#)).

Diferencias en batería ejecutiva. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el Trail A ($p = 0,00$), Trail B ($p = 0,00$), WSCT cantidad de categorías ($p = 0,01$), Índice de Velocidad de Procesamiento ($p = 0,00$), PASAT '3 ($p = 0,00$), PASAT '2 ($p = 0,00$), Hayling ($p = 0,00$), Dígitos atrás ($p = 0,00$), Índice de Memoria Operativa ($p = 0,00$), Fluencia fonológica ($p = 0,05$) y en memoria prospectiva cerrar del Test del Hotel ($p = 0,04$), en detrimento del grupo de pacientes con EM en todos los casos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en Dígitos adelante ($p = 0,14$), en las tareas del Test del Hotel ($p = 0,74$), en los desvíos del Test del Hotel ($p = 0,14$) y en la memoria prospectiva abrir del Test del Hotel ($p = 0,24$) (véase la [tabla 3](#)).

Cuestionario de Fatiga y BDI-II. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el puntaje total del Cuestionario de Fatiga ($p = 0,00$) como en las 3 subescalas: esfuerzo físico ($p = 0,00$), esfuerzo cognoscitivo ($p = 0,00$) y esfuerzo psicosocial ($p = 0,01$), en detrimento del grupo de pacientes con EM. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el puntaje total del BDI-II ($p = 0,00$) (véase la [tabla 3](#)).

Tabla 2 – Performance en pruebas de cribado ejecutivo en sujetos con EM y controles sanos. IFS total y subtest. FAB total y subtest

	EM (N = 36)		Controles (N = 42)		p
	Media	Desvío	Media	Desvío	
IF_total	23,31	4,006	27,50	2,550	0,00
IF_MP	2,61	0,64	3,00	0,00	0,00
IF_IC	2,89	0,39	3,00	0,00	0,10
IF_CIM	2,44	0,99	2,90	0,37	0,01
IF_BDS	4,25	1,07	5,05	1,01	0,00
IF_VWM	1,86	0,54	1,93	0,34	0,50
IF_SWM	2,17	1,00	3,31	0,74	0,00
IF_AC	2,22	,76	2,60	0,62	0,02
IF_CIV	4,58	1,18	5,48	0,70	0,00
FAB_total	15,72	2,95	17,52	0,59	0,00
FAB_MP	2,61	0,64	3,00	0,00	0,00
FAB_IC	2,89	0,39	3,00	0,00	0,10
FAB_CIM	2,44	0,99	2,93	0,34	0,00
FAB_S	2,33	0,79	2,64	0,48	0,04
FAB_F	2,81	0,46	2,93	0,26	0,16
FAB_CP	3,00	0,00 ^a	3,00	0,00 ^a	

^a No puede calcularse t porque las desviaciones típicas de ambos grupos son 0.

Los datos en negrita son las p con valores significativos.

Tabla 3 – Performance en batería cognitiva, Cuestionario de Fatiga y DBI-II en sujetos con EM y controles sanos

	EM (N = 36)		Controles (N = 42)		p
	Media	Desvío	Media	Desvío	
Trail.A	49,25	35,619	28,31	7,965	0,00
Trail.B	113,46	66,835	66,67	27,879	0,00
WSCT_cat	5,06	1,533	5,76	0,576	0,01
CIVP	90,44	17,353	109,14	12,639	0,00
PASAT_3.correct	35,38	13,055	46,24	10,441	0,00
PASAT_2.correct	24,29	12,052	32,95	10,532	0,00
Hayling	9,45	9,530	4,19	3,631	0,00
Dígitos.adelante	6,03	1,134	6,43	1,252	0,14
Dígitos.atrás	4,44	1,252	5,38	1,343	0,00
CI.MO	90,86	17,808	105,74	12,498	0,00
Fluencia.fono	15,39	5,134	21,00	16,549	0,05
Hotel.tareas	4,58	0,672	4,63	0,698	0,74
Hotel.desvíos	466,16	209,029	400,44	172,297	0,14
Hotel.prospectiva 1	117,94	132,413	86,68	94,860	0,24
Hotel.prospectiva 2	277,72	264,623	163,85	199,808	0,04
Fatiga	39,00	20,033	19,10	15,311	0,00
Esfuerzo.físico	18,09	9,936	6,48	5,915	0,00
Esfuerzo.cognoscitivo	17,89	9,827	10,74	8,749	0,00
Esfuerzo.psicosocial	3,20	2,599	1,88	2,086	0,01
DBI-II	13,78	11,084	6,55	7,168	0,00

Cuando el grupo de pacientes con EMBR es dividido entre los que obtienen un puntaje por encima del punto de corte en la escala de fatiga y los que obtienen puntajes por debajo de dicho punto de corte, se observan diferencias significativas Trail Making B ($p = 0,05$), en PASAT 3' ($p = 0,00$) y PASAT 2' ($p = 0,02$). No se observan diferencias en las variables demográficas (edad, años de educación ni nivel de inteligencia premórbido) ni en el resto de pruebas incluidas en la batería cognitiva (véase la [tabla 4](#)).

Cuando el grupo de pacientes con EMBR es dividido entre los que obtienen un puntaje igual o inferior a 13 puntos en el BDI-III y aquellos que obtienen un puntaje igual o superior a 14 en el BDI-III, se observan diferencias significativas en el PASAT 3' ($p = 0,04$) y las medidas de memoria prospectiva del test del Hotel abrir ($p = 0,03$) y cerrar ($p = 0,01$). No se observan diferencias en las variables demográficas (edad, años de educación ni nivel de inteligencia premórbido) ni en el resto de pruebas incluidas en la batería cognitiva (véase la [tabla 5](#)).

Tabla 4 – Variables demográficas y performance en batería cognitiva en sujetos con EMBR con un puntaje por encima del punto de corte en la escala de fatiga y sujetos con EMBR con puntajes por debajo del punto de corte en la escala de fatiga

	EMBR-fatiga por debajo del punto de corte 38 (N =16)		EMBR-fatiga por encima del punto de corte 38 (N =20)		p
	Media	Desvío	Media	Desvío	
Edad	38,06	9,255	40,10	11,088	0,560
Años de educación formal	15,69	3,071	17,35	3,360	0,135
WAT (máx = 51)	40,88	5,377	42,70	5,583	0,329
IFS.total	23,38	5,365	23,25	2,613	0,933
FAB.total	14,94	4,008	16,35	1,565	0,199
Trail.A	48,44	50,200	49,90	18,618	0,905
Trail.B	88,93	58,114	131,85	68,367	0,059
WSCT_cat	4,60	1,882	5,40	1,142	0,128
CIVP	96,31	18,568	85,75	15,176	0,069
PASAT_3.correct	43,00	12,159	30,05	11,052	0,003
PASAT_2.correct	29,79	13,423	20,45	9,550	0,024
Hayling	9,33	11,824	9,56	7,469	0,948
Dígitos.adelante	6,06	1,340	6,00	0,973	0,872
Dígitos.atrás	4,50	1,673	4,40	0,821	0,829
CI.MO	97,47	22,469	85,90	11,625	0,084
Fluencia.fono	15,88	5,620	15,00	4,823	0,618
Hotel.tareas	4,69	0,480	4,50	,786	0,406
Hotel.desvíos	414,77	178,526	503,28	226,118	0,251
Hotel.prospectiva 1	87,79	119,956	141,39	140,135	0,263
Hotel.prospectiva 2	196,71	239,765	340,72	272,260	0,129

Los datos en negrita son las p con valores significativos.

Tabla 5 – Variables demográficas y performance en batería cognitiva en sujetos con EMBR con un puntaje igual o inferior a 13 puntos en el Inventario de Depresión de Beck (BDI-III) y sujetos con EMBR con un puntaje igual o superior a 14 en el Inventario de Depresión de Beck (BDI-III)

	EMBR-BDI-III igual o inferior a 13 puntos (N = 20)		EMBR-BDI-III igual o superior a 14 puntos (N = 16)		p
	Media	Desvío	Media	Desvío	
Edad	40,90	10,677	37,06	9,525	0,269
Años de educación formal	15,90	3,655	17,50	2,633	0,151
WAT (máx = 51)	41,50	5,624	42,38	5,464	0,642
IFS.total	23,80	4,618	22,69	3,114	0,416
FAB.total	15,40	3,648	16,13	1,784	0,472
Trail.A	50,50	45,346	47,69	18,736	0,818
Trail.B	101,79	65,659	127,31	67,635	0,267
WSCT.cat	5,00	1,599	5,13	1,500	0,814
CIVP	93,45	18,034	86,69	16,235	0,251
PASAT.3.correct	39,67	11,647	30,56	13,206	0,040
PASAT.2.correct	26,89	9,411	21,38	14,212	0,187
Hayling	10,28	11,796	8,47	6,058	0,577
Dígitos.adelante	5,90	1,165	6,19	1,109	0,458
Dígitos.atrás	4,45	1,317	4,44	1,209	0,977
CL.MO	94,21	18,039	86,88	17,239	0,230
Fluencia.fono	15,55	5,395	15,19	4,956	0,837
Hotel.tareas	4,73	0,458	4,44	0,814	0,221
Hotel.desvíos	411,00	162,131	517,88	238,656	0,158
Hotel.prospectiva 1	67,25	86,847	168,63	152,355	0,030
Hotel.prospectiva 2	167,13	188,803	388,31	288,062	0,016

Correlación del Cuestionario de Fatiga con las pruebas de cribado ejecutivo y batería cognitiva. La fatiga correlacionó con el rendimiento en el IFS ($r = -0,250$; $p = 0,02$), Trail B ($r = 0,490$; $p = 0,00$), Índice de Velocidad de Procesamiento ($r = -0,391$; $p = 0,00$), Hayling test ($r = 0,228$; $p = 0,04$), PASAT '3 ($r = -0,497$; $p = 0,00$), PASAT '2 ($r = -0,388$; $p = 0,00$), Índice de Memoria Operativa ($r = -0,424$; $p = 0,00$), Test del Hotel desvíos ($r = 0,297$; $p = 0,02$), Test del Hotel memoria prospectiva abrir ($r = 0,297$; $p = 0,01$) y cerrar ($r = 0,318$; $p = 0,00$), en todos los casos a mayor cantidad de síntomas de fatiga peor rendimiento en las funciones cognitivas mencionadas.

Correlación del DBI-II con las pruebas de cribado ejecutivo y batería cognitiva. Los síntomas anímicos correlacionarían con el rendimiento en el IFS ($r = -0,314$; $p = 0,00$), Trail B ($r = 0,501$; $p = 0,00$), Índice de Velocidad de Procesamiento ($r = -0,391$; $p = 0,00$), PASAT '3 ($r = -0,529$; $p = 0,00$), PASAT '2 ($r = -0,392$; $p = 0,00$), Dígitos adelante ($r = -0,234$; $p = 0,03$), Índice de Memoria Operativa ($r = -0,462$; $p = 0,00$), Test del Hotel tareas ($r = -0,271$; $p = 0,02$), desvíos ($r = 0,379$; $p = 0,00$), memoria prospectiva abrir ($r = 0,378$; $p = 0,00$) y cerrar ($r = 0,471$; $p = 0,00$), en todos los casos a mayor cantidad de síntomas anímicos peor rendimiento en las funciones cognitivas mencionadas.

Discusión

La EM es una de las enfermedades neurológicas crónicas más frecuente en adultos jóvenes, teniendo los síntomas cognitivos un peso muy importante en las manifestaciones clínicas y el impacto funcional. Las investigaciones de los últimos años reportan que hasta un 65% de los pacientes presenta alteraciones cognitivas, siendo las fallas ejecutivas una de las más reportadas. La fatiga es otro de los síntomas más frecuentes en la EM y su impacto en la funcionalidad del paciente es muy

alto, tanto a nivel laboral como social²⁶. Por otra parte, las investigaciones de los últimos años han reportado alta prevalencia de síntomas anímicos³¹⁻³⁴, los cuales es sabido impactan en el funcionamiento cognitivo^{38,39}. Una investigación realizada por Kinsinger et al.⁴² estableció una relación entre la fatiga, la depresión y la percepción subjetiva de fallas cognitivas en pacientes con EM. Más allá de esto, las medidas objetivas neuropsicológicas utilizadas no correlacionaron ni con los síntomas depresivos ni con la fatiga. Las limitaciones metodológicas de dicha investigación, relativas a la forma de administración de las pruebas neuropsicológicas y a las tareas incluidas en la batería, dejan dudas respecto a las conclusiones arribadas. Por otro lado, otras investigaciones avalan el impacto de la fatiga cognitiva en la velocidad de procesamiento²⁹, en la atención sostenida²⁷ y el aprendizaje verbal³⁰.

El objetivo del presente estudio fue examinar la relación entre la fatiga y los síntomas anímicos con otras funciones asociadas al lóbulo frontal, como alternancia atencional, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, control inhibitorio y *multitasking*, en pacientes con EM en brote remisión. Los resultados obtenidos permiten sostener que los síntomas de fatiga que presentan los pacientes con EM impactan no solamente en la velocidad de procesamiento de la información, sino también en una amplia gama de funciones cognitivas asociadas al funcionamiento del lóbulo frontal. Así, nuestros resultados demuestran que los síntomas de fatiga tienen una correlación positiva con las fallas en tareas de cribado ejecutivo, alternancia atencional, velocidad de procesamiento, control inhibitorio verbal, memoria de trabajo y *multitasking*. Asimismo, los síntomas anímicos se relacionarían con déficits atencionales, ejecutivos y con fallas presentadas en tareas de *multitasking*.

De esta manera, los resultados obtenidos son consistentes con las investigaciones previas que reportan la presencia de síntomas de fatiga y de estado de ánimo en pacientes con EM, como así también la relación informada en la bibliografía respecto a la fatiga y el estado de ánimo y el funcionamiento ejecutivo. Asimismo, los presentes hallazgos, salvando las limitaciones metodológicas señaladas en la investigación realizada por Kinsinger et al.⁴², apoyan sus conclusiones y demuestran, a su vez, que las medidas neuropsicológicas objetivas sí correlacionan con los síntomas de fatiga y de estado de ánimo. Además, incluye la evaluación de las funciones ejecutivas dejadas por fuera en la investigación de Lubrini et al.³⁹. Así, el presente trabajo brinda soporte objetivo a la hipótesis de que la fatiga y el estado de ánimo tienen una relación con el funcionamiento ejecutivo en pacientes con EM, afectando no solamente a la velocidad de procesamiento —como ya había sido reportado—, sino también la alternancia atencional, el control inhibitorio verbal, la memoria de trabajo y la capacidad de *multitasking*.

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones. Particularmente, el instrumento utilizado para evaluar estado de ánimo (DBI-II) incluye dentro de los ítems síntomas como pérdida de energía, los cuales responden más a sintomatología asociada a la fatiga. Futuras investigaciones deberán examinar las propiedades psicométricas de dicho instrumento excluyendo los ítems que se incluyen dentro de la fatiga. Asimismo, la muestra estuvo compuesta solo por pacientes con EMBR; futuros estudios deberían incluir los otros subtipos de EM permitiendo de esta manera la generalización de los resultados a otras poblaciones de pacientes con EM. También es importante destacar que excluimos del presente estudio otras funciones asociadas al lóbulo frontal que se saben están afectadas en la EM, como por ejemplo la cognición social⁵⁷. Futuros estudios deberían estudiar la relación entre las mismas y los síntomas anímicos y de fatiga en pacientes con EM. Por último, futuras investigaciones deberían evaluar el impacto que las fallas aquí descriptas tienen en la capacidad funcional de los pacientes.

La presente investigación proporciona datos objetivos acerca de la relación entre los síntomas anímicos y la fatiga y el funcionamiento ejecutivo en pacientes con EM. Conocer la relación existente entre los mismos alerta sobre la importancia de examinarlos en detalle para poder realizar las intervenciones pertinentes en cada caso en particular.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

No se recibió financiación para la realización del presente estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Ojeda E, Diaz-Cortes D, Rosales D, Duarte-Rey C, Anaya JM, Rojas-Villarraga A. Prevalence and clinical features of multiple sclerosis in Latin America. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115:381-7.
- Carretero Ares JL, Bowakim Dib W, Acebes Rey JM. Actualización: esclerosis múltiple. *Medifam.* 2001;11:516-29.
- Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space —geographic clues to cause. *J Neurovirol.* 2000;6:S134-40.
- Rao SM. Cognitive function in patients with multiple sclerosis: Impairment and treatment. *Int MS Care.* 2004;1:9-22.
- Amato MP, Portaccio E, Zipoli V. Are there protective treatments for cognitive decline in MS? *J Neurol Sci.* 2006;245(1-2):183-6.
- Feinstein A, deLuca J, Baune BT, Filippi M, Lassman H. Cognitive and neuropsychiatric disease manifestations in MS. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2013;2:4-12.
- Amato MP, Ponziani G, Pracucci G, Bracco L, Siracusa G, Amaducci L. Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch Neurol.* 1995;52:168-72.
- Arnett PA, Rao SM, Grafman J, Bernardin L, Luchetta T, Binder JR<ET_AL>. Executive functions in multiple sclerosis: An analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. *Neuropsychology.* 1997;11:535-44.
- Beatty WW, Paul RH, Wilbanks SL, Hames KA, Blanco CR, Goodkin DE. Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the screening examination for cognitive impairment (SEFCI). *Neurology.* 1995;45:718-23.
- Beatty WW, Monson N. Problem solving by patients with multiple sclerosis: Comparison of performance on the Wisconsin and California Card Sorting Tests. *JINS.* 1996;2:134-40.
- DeLuca J, Barbieri-Berger S, Johnson SK. The nature of memory impairments in multiple sclerosis: Acquisition versus retrieval. *J Clin Exp Neuropsych.* 1994;16:183-9.
- DeLuca J, Diamond BJ, Christodoulou C, Engel RA. Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1998;20:376-90.
- DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004;26:550-62.
- Grigsby J, Ayarbe SD, Kravcisin N, Busenbark D. Working memory impairment among persons with chronic progressive multiple sclerosis. *J Neurol.* 1994;241:125-31.
- Jansen DA, Cimprich B. Attentional impairment in persons with multiple sclerosis. *JNN.* 1994;26:95-102.
- Klonoff H, Clark C, Oger J, Paty D, Li D. Neuropsychological performance in patients with mild multiple sclerosis. *Journal of Nervous and Mental Disease.* 1991;179:127-31.

17. Litvan I, Grafman J, Vendrell P, Martinez JM. Slowed information processing in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1988;45:281-5.
18. Olivares T, Wollmann T, Hernández MA, Camacho J, Barroso J, Nieto A. Velocidad de procesamiento y memoria en un grupo de pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante. *Neurolog*. 1998;11:149.
19. Rao SM, Digiulio D, Mittenberg W, Bernardin L, Leo GJ, Luchetta T, et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology*. 1993;7:364-74.
20. Roca M, Torralva T, Manes F, Fiol M, Calcagno ML, Carpintiero S, et al. Cognitive deficit in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts. *Multiple Sclerosis*. 2008;14:364-9.
21. Santiago O, Guardia R, Arbizu T. Neuropsicología de los pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con discapacidad leve. *Psicothema*. 2006;18:84-7.
22. Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J, Gonzales C, Lubin F, Knobler R, et al. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: A regional analysis. *Neurology*. 1992;42:1291-5.
23. Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Portaccio E. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult Scler*. 2010;16:62-7.
24. Fernández Solà J. El síndrome de fatiga crónica. *Med Integral*. 2002;40:56-63.
25. Krupp LB, Christodoulou C. Fatigue in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2001;1:294-8.
26. Blaney Be, Lowe-Strong A. The impact of fatigue on communication in multiple sclerosis. The insider's perspective. *Disability and Rehabilitation*. 2009;31:170-80.
27. Chiaravalloti ND, deLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7:1139-51.
28. Morrow SA, Weinstock-Guttman B, Munschauer FE, Hojnacki D, Benedict RHB. Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: Cross-sectional and longitudinal analysis. *Multiple Sclerosis*. 2009;15:998-1005.
29. Andreasen AK, Spliid PE, Andersen H, Jakobsen J. Fatigue and processing speed are related in multiple sclerosis. *EAN*. 2010;17:212-8.
30. Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: Diagnosis, impact and management. *Multiple Sclerosis*. 2003;9:219-27.
31. Rabkin JG, Albert SM, del Bene ML, O'Sullivan I, Tider T, Rowland LP, et al. Prevalence of depressive disorders and change over time in late-stage ALS. *Neurology*. 2005;65:62-7.
32. Simioni S, Ruffieux C, Bruggimann L, Annoni JM, Schluep M. Cognition, mood and fatigue in patients in the early stage of multiple sclerosis. *Swiss Med Wkly*. 2007;137:496-501.
33. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler*. 2011;17:1276-81.
34. Marrie R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: Frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Mult Scler*. 2009;15:385-92.
35. Alshubaili AF, Awadalla AW, Ohaeri JU, Mabrouk AA. Relationship of depression, disability, and family caregiver attitudes to the quality of life of Kuwaiti persons with multiple sclerosis: A controlled study. *BMC Neurol*. 2007;7:31.
36. Tsvigoulis G, Triantafyllou N, Papageorgiou C, Evangelopoulos ME, Kararizou E, Sfagos C, et al. Associations of the Expanded Disability Status Scale with anxiety and depression in multiple sclerosis outpatients. *Acta Neurol Scand*. 2007;115:67-72.
37. Paes R, Alvarenga R, Vasconcelos C. Neuropsicología de la esclerosis múltiple primaria progresiva. *Rev Neurol*. 2009;49:343-8.
38. Nieto A, Sánchez MP, Barroso J, Olivares T, Hernández MA. Alteraciones cognitivas en etapas iniciales de la esclerosis múltiple y su relación con el estado de ánimo, variables demográficas y clínicas. *Psicothema*. 2008;20:583-8.
39. Lubrini G, Perriñez JA, Ríos-Lago M, Frank A. Velocidad de procesamiento en la esclerosis múltiple remitente recurrente: el papel de los síntomas depresivos. *Rev Neurol*. 2012;55:585-92.
40. Costa D, Sá MJ, Calheiros JM. Efecto del apoyo social en los síntomas depresivos de pacientes portugueses con esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2011;53:457-62.
41. Fratalla L, Hernández B. Sintomatología neuropsiquiátrica como única manifestación de esclerosis múltiple tras 2 años de seguimiento. *Neurología*. 2013;28:443-52.
42. Kinsinger SW, Lattie E, Mohr DC. Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology*. 2010;24:573-80.
43. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;121-7.
44. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
45. Ritvo PG, Fischer JS, Miller DM, Andrews H, Paty DW, LaRocca NG. Multiple sclerosis quality of life index: A user's manual. New York: National Multiple Sclerosis Society; 1997.
46. Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, et al. Fatigue in multiple sclerosis: A comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler*. 2002;8:523-6.
47. Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, Lopez P, Manes F. INECO Frontal Screening (IFS): A brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;15:777-86.
48. Bruno D, Torralva T, Marengo V, Ardilla JT, Baez S, Gleichgerrcht E, et al. Utility of the INECO frontal screening (IFS) in the detection of executive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Neurological Sciences*. 2015;36:2035-41.
49. Wechsler D. WAIS-III. Escala de inteligencia para adultos de Wechsler. 3.ª ed. Paidós: Buenos Aires; 2002.
50. Benton AL, Hamsher K de S. Multilingual aphasia examination: Manual of instruction. Iowa City: University of Iowa; 1976.
51. Butman J, Allegri RF, Harris P, Drake M. Spanish verbal fluency. Normative data in Argentina. *Medicina*. 2000;60 5 Pt 1:561-4.
52. Partington JE, Leiter RG. Partington's Pathway Test. *The Psychological Service Center Bulletin*. 1949;1:9-20.
53. Tombaugh TN. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol*. 2006;21:53-76.
54. Nelson H. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*. 1976;12:313-24.
55. Manly T. Rehabilitation of executive function: Facilitation of effective goal management on complex tasks using periodic auditory alerts. *Neuropsychologia*. 2002;40:271-81.
56. Roca M, Parr A, Thompson R, Woolgar A, Torralva T, Antoun N, et al. Executive function and fluid intelligence after frontal lobe lesions. *Brain*. 2010;133 Pt 1:234-47.
57. Roca M, Manes F, Gleichgerrcht E, Ibáñez A, González de Toledo ME, Marengo V, et al. Cognitive but not affective theory of mind deficits in mild relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cogn Behav Neurol*. 2014;27:25-30.