

Fatiga cognitiva en la esclerosis múltiple. Relación con la fatiga subjetiva y memoria de trabajo

Cognitive fatigue in multiple sclerosis. Relationship with subjective fatigue and working memory

Lic Yanet Macías-Delgado,^I MSc Rodney M. Jiménez-Morales,^I MSc Ranfis Fundora Díaz,^I Dr. Ariel O. Gómez García,^I MSc Carlos R. Sebrango Rodríguez,^{III} Dr. Rolando R. Baldomir Gómez^I

^IHospital Provincial Docente de Rehabilitación y Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Faustino Pérez Hernández". Sancti Spíritus, Cuba.

^{II}Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico "Camilo Cienfuegos". Sancti Spíritus, Cuba.

^{III}Universidad "José Martí". Sancti Spíritus, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la fatiga cognitiva en esclerosis múltiple es abordada desde diferentes perspectivas. El presente la define como una disminución en la ejecución durante una tarea cognitiva que requiere un esfuerzo mental sostenido.

Objetivo: determinar la asociación de la fatiga cognitiva con la memoria de trabajo y la fatiga subjetiva en pacientes con esclerosis múltiple.

Métodos: el estudio incluyó 20 pacientes con esclerosis múltiple y controles sanos. Se aplicó el *Paced Auditory Serial Addition Test*, *Subtest* de dígitos inversos del *Wais-III*, aprendizaje verbal de 10 palabras y la Escala Modificada de Impacto de Fatiga (EMIF).

Resultados: los pacientes mostraron un declive significativo del 17 %. El patrón de declinación en el grupo control se correspondió con un 8,8 %. entre ambos grupos se evidenciaron diferencias medianamente significativas en relación a la fatiga cognitiva. En los pacientes con esclerosis múltiple, la fatiga cognitiva se asoció con el PASAT, no así con la EMIF

Conclusiones: el grupo estudio presentó medidas objetivas de fatiga cognitiva. Se correlacionó la fatiga cognitiva con la memoria de trabajo, pero no con la fatiga subjetiva.

Palabras clave: esclerosis múltiple, fatiga cognitiva, fatiga subjetiva, memoria de trabajo.

ABSTRACT

Introduction: cognitive fatigue in multiple sclerosis is addressed from different perspectives. In this study, it is defined as a decrease in performance during a cognitive task that requires a sustained mental effort.

Objective: assessing the association of cognitive fatigue with working memory and subjective fatigue in patients with multiple sclerosis.

Methods: the study included 20 patients with multiple sclerosis and healthy controls. The tools applied included the Paced Auditory Serial Addition Test, Wais-III subtest of inverted digits, Verbal Learning of 10 word sand, the Modified Scale of Fatigue Impact.

Results: patients showed a significant decline manifested in a 17%. The decline pattern in the control group corresponded to an 8,8%. Moderately significant differences were seen between both groups in regard to cognitive fatigue. Inpatients with multiple sclerosis, cognitive fatigue was associated with PASAT, but not with the Modified Scale of Fatigue Impact.

Conclusions: the study group showed objective measurements of cognitive fatigue. Cognitive fatigue was correlated with working memory, but not with subjective fatigue.

Key words: multiple sclerosis, working memory, cognitive fatigue and subjective fatigue.

INTRODUCCIÓN

La fatiga es un síntoma central que afecta a las personas con esclerosis múltiple (EM) y se presenta entre el 75 y 95 % de los casos.^{1, 2} Algunos estudios sugieren que es un síntoma derivado de la etiología primaria de la enfermedad,³ otros indican que es un efecto derivado de distintos problemas que sufren las personas con EM.^{2,4}

En el marco de estudio de la fatiga en la EM, la fatiga cognitiva emerge como un nuevo constructo y representa hoy día constituye tema de interés para la comunidad científica. A pesar de la gran diversidad de investigaciones con resultados diferentes, la ausencia de una definición clara del constructo, la falta de comprensión de sus bases etiológicas, y de los posibles caminos a seguir para el tratamiento efectivo, revelan la propia complejidad de este fenómeno.

La fatiga cognitiva ha sido abordada desde diferentes perspectivas teóricas. Es descrita, en primer lugar, como una disminución en la ejecución sobre un período de tiempo prolongado. Desde otra posición epistemológica, la fatiga cognoscitiva es

concebida como disminución en la ejecución durante una tarea cognitiva que requiere de un esfuerzo mental sostenido.^{5,6}

En la EM, se hacen cada día más crecientes los intentos por esclarecer la asociación de la fatiga con medidas cognitivas. Diversos estudios han certificado una correlación entre la fatiga subjetiva con velocidad de procesamiento de la información⁷, control ejecutivo⁸ y memoria de trabajo, pero otros no han encontrado esta relación. Específicamente, los reportes subjetivos de fatiga no se han asociado con deterioro cognitivo.¹⁰ La mayoría de las investigaciones de la fatiga en la EM están basadas esencialmente en reportes subjetivos, pero estos tienen limitaciones.

En primer lugar, se pide a los pacientes que evalúen la fatiga sin una definición adecuada del término. Como consecuencia, no queda claro si los pacientes están clasificando un síntoma distinto, pues las evaluaciones podrían confundirse fácilmente con deterioro motor, cognitivo o depresión. En segundo lugar, los cuestionarios son inherentemente subjetivos, y en tercer lugar, estos instrumentos requieren evaluaciones retrospectivas de la fatiga durante períodos relativamente largos.¹¹

Las reflexiones anteriores dejan a la luz que aún quedan muchos caminos por explorar en el campo de la fatiga en la EM. En este sentido es necesario que las investigaciones se sustenten en medidas más cuantificables, más objetivas y rigurosamente definidas en la comprensión de la fatiga en la EM. Este estudio propone:

1. Determinar la asociación de la fatiga cognitiva con la fatiga subjetiva y la memoria de trabajo en pacientes con EM.
2. Establecer las diferencias entre la fatiga cognitiva en pacientes con EM y un grupo de sujetos sanos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio correlacional con una muestra de 20 pacientes con EM; integrada por pacientes que obtuvieron una puntuación en la escala expandida de estado de discapacidad de Kurtzke $< 7,5$, y con un inventario de depresión de Beck (BDI < -13), lo que indicaba ausencia de depresión. Se excluyeron los pacientes con alteraciones del lenguaje y/o auditivas (que pudieran alterar los resultados de los *test*) otros con tratamiento farmacológico que interfirieran en la exploración a realizar, con afección neurológica, psiquiátrica o trastorno del aprendizaje previo concomitante con la EM, y pacientes que presentaran algún brote de la enfermedad. El grupo de estudio (Grupo A) estuvo integrado por los pacientes que cumplían los criterios de selección. También participaron en el estudio 20 controles sanos (Grupo B) a partir del criterio metodológico de paridad, relacionado con edad, sexo y nivel de educación. La ausencia de antecedentes neurológicos y psiquiátricos se seleccionó mediante entrevista individual donde se certificó. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del "Hospital de Rehabilitación Dr. Faustino Pérez Hernández", Sancti Spíritus, Cuba.

Aprendizaje verbal de 10 palabras. (A. R. Luria)

La prueba comprende seis ensayos donde el investigador le lee al paciente una lista de 10 palabras que debe repetir inmediatamente. En el último ensayo (pasado 60 min.) el sujeto debe recordar la lista de palabras. A partir de los resultados del protocolo se puede confeccionar una "curva del recuerdo" que permite valorar el estado de la memoria, fatiga cognitiva y procesos atencionales.¹²

Escala modificada de impacto de fatiga

La EMIF constituye una versión resumida de la Escala de Impacto de Fatiga. Consta de 21 *ítems* y se agrupan en tres subescalas: *física, cognitiva y psicosocial*. Esta escala se resume en una puntuación total con un rango que oscila entre 0 y 84.

Subtest de dígitos inversos del Wais-III

El *subtest* de dígitos inversos se inserta dentro de la escala de inteligencia de Wechsler para adultos III (WAIS-III) y requiere de los procesos propios de la memoria de trabajo.¹³ Las series de dígitos van de dos hasta nueve y se dispone de dos series para cada amplitud. La puntuación total es nueve puntos y la disminución de la suma indica la presencia de dificultades de la memoria de trabajo.

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3)

El PASAT se utiliza con el propósito de evaluar la memoria de trabajo.¹¹ Para la evaluación de la fatiga cognitiva se determinó la razón entre el número de respuestas correctas de los primeros 20 *ítems* y el número de respuestas correctas de los últimos 20.

Métodos de procesamiento de la información

Para correlacionar variables cuantitativas entre sí se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Se empleó la prueba U de Mann Whitney para comparar grupos independientes, en particular al comparar el grupo de estudio y el grupo de control. En todos los casos cuando la significación del *test* era menor que 0,05, se consideró la existencia de diferencias significativas.

RESULTADOS

En la administración del *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT-3) se constató que los pacientes con EM tuvieron una puntuación total de $27,8 \pm 13,5$ (media \pm desviación estándar). El promedio de respuestas correctas en el primer tercio del test fue de 11,4 y de 8,00 en el último tercio ([Fig. 1](#)).

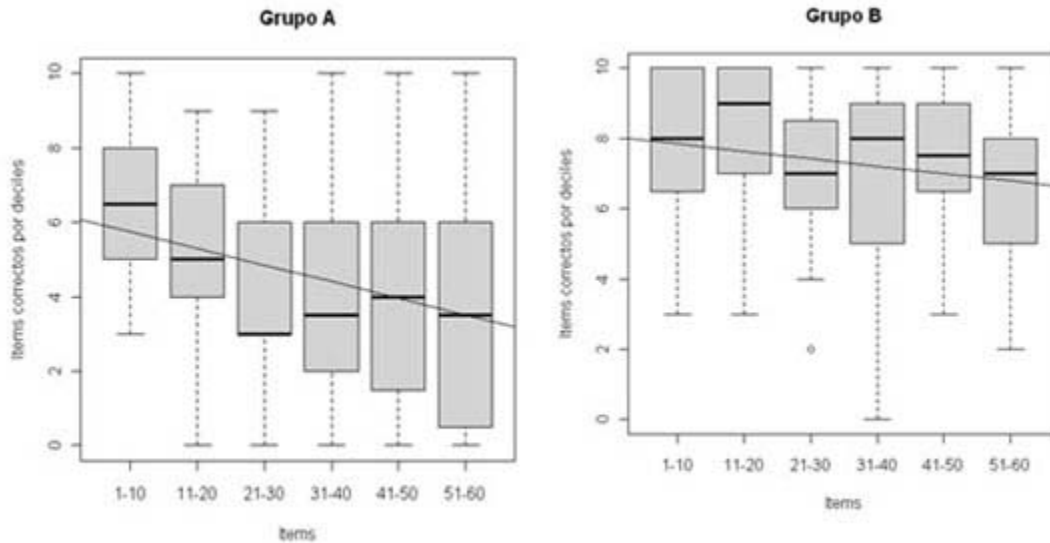


Fig. 1. Promedio de respuestas correctas en el primer tercio del test.

Media y mediana del número de respuestas correctas por deciles en la administración de *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT-3) en los pacientes con EM (Grupo A) y controles (Grupo B). La fatiga cognitiva fue evaluada basado en el número de respuestas correctas en los primeros 20 *ítems* comparados con los últimos 20. La línea diagonal indica la regresión mínimo cuadrática de los deciles contra los *ítems* correctos.

Los resultados obtenidos mostraron un declive significativo en la ejecución desde el inicio al final del *test*, que se expresa en un 17 % ($P=0,01$). Al igual que el grupo de estudio, el grupo de control, presentó una disminución significativa en el funcionamiento cognitivo durante la prueba. Sin embargo, los resultados arrojaron un menor declive en la ejecución, que se corresponde con el 8,8 %.

En la [tabla 1](#) se presenta el promedio total de declinación en la ejecución de la prueba, en el grupo de estudio fue de 31,09 y de 9,34 en el grupo de control. La comparación directa de la fatiga cognitiva evidenció diferencias medianamente significativas entre los pacientes con EM y el grupo de control.

Tabla 1. Fatiga cognitiva durante la administración del PASAT.

| Test | EM | | Control | | Diferencia | |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
| | Media (95 % ic) | P ¹ | Media (95 % ic) | P ¹ | Media (95 % ic) | P ¹ |
| Método | 31,09(8,50, | 53,67) | 9,84(2,38, | 17,30) | 21,25(1,76, | 4,75) |
| | 0,01 | | 0,01 | | 0,07 | |

IC: intervalo de confianza, a $P<0,01$: correlación altamente significativa, b $0,05<P<0,1$: correlación medianamente significativa

En el análisis del *Subtest* de Dígitos Inverso del Wais-III, se comprobó cómo el 52 % de la muestra obtuvo una calificación entre cuatro y cinco puntos. Estos resultados sugieren la presencia de dificultades de los procesos para mantener y manipular la información verbal, propios de la memoria de trabajo en el grupo de estudio.

En el análisis correspondiente a la prueba de aprendizaje verbal, en el grupo de EM, de 10 palabras se constató fluctuación en los procesos atencionales, que se evidencia en un 55,5 % de la muestra. Los pacientes con EM obtuvieron puntuaciones por debajo de la normalidad en la curva del recuerdo, e inferiores a las de los sujetos sanos. Además, como se observa en la [figura 2](#), no existe deterioro evidente de la curva del recuerdo, lo que expresa la ausencia de fatiga cognitiva en ambos grupos.

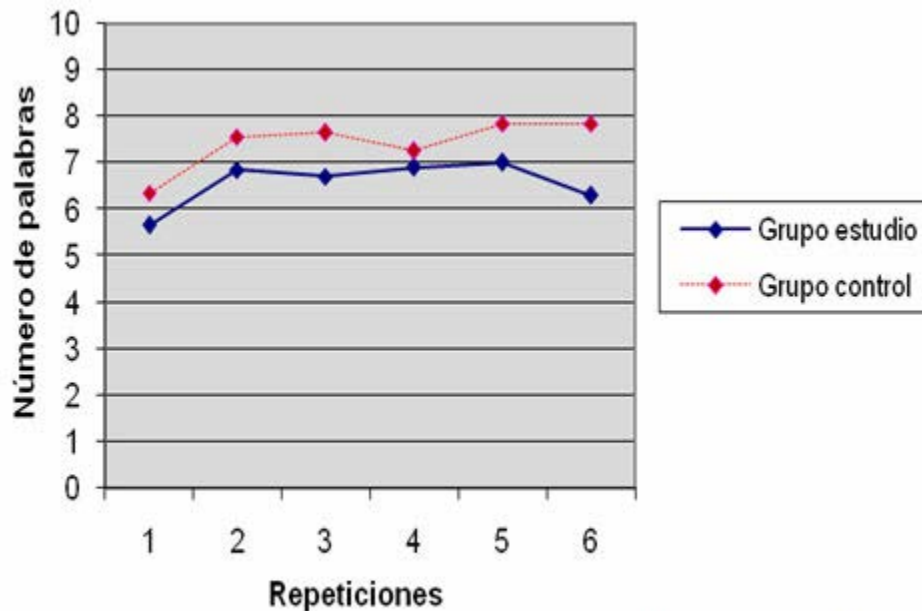


Fig. 2. Fatiga cognitiva durante la administración del test de aprendizaje verbal de 10 palabras.

En el grupo de pacientes con EM no se evidenció asociación significativa de la fatiga cognitiva con la duración de la enfermedad y variables demográficas, como la edad y nivel escolar. La fatiga cognitiva tampoco mostró correlación significativa con la EMIF y la subescala cognitiva de la EMIF ([Tabla 2](#)).

Tabla 2. Asociación de la fatiga cognitiva^a con las características demográficas, duración de la enfermedad, memoria de trabajo y fatiga subjetiva.

| Test | EM (n=20) | |
|-------------------------------------|-----------|-------------------|
| | r | p |
| Características demográficas | | |
| Edad | -0,099 | 0,68 |
| Nivel Educativo | 0,245 | 0,30 |
| Duración de la EM | | |
| Desde los primeros síntomas | 0,066 | 0,78 |
| Desde el diagnóstico | -0,095 | 0,69 |
| Memoria de Trabajo | | |
| PASAT total | -0,657 | 0,01 ^b |
| Subtest de dígitos inverso WAIS-III | -0,208 | 0,38 |
| Fatiga subjetiva | | |
| EMIF | -0,112 | 0,64 |
| EMIF-C | -0,078 | 0,74 |

EMIF: Escala Modificada de Impacto de Fatiga, EMIF-C: Subescala cognitiva de la Escala Modificada de Impacto de Fatiga, r: coeficiente de correlación de Pierson, ^a Determinada en la administración del PASAT a partir del método utilizado (basado en la razón de las respuestas correctas de los 20 primeros *ítems* y los últimos 20), b: correlación altamente significativa.

En el estudio de los pacientes con EM se constató que existe correlación significativa entre la fatiga cognitiva con el PASAT ($r=-0,657$, $p=0,01$), no así con el *Subtest* de dígitos inverso del Wais ($r=-0,208$, $p=0,38$).

DISCUSIÓN

De acuerdo a lo presentado en la literatura científica, donde se destaca que los pacientes con EM y controles sanos frecuentemente mejoran en la ejecución en repetidas administraciones del PASAT¹⁴, se decidió utilizar el PASAT-3, en su forma A y B. La forma A fue utilizada bajo el supuesto de los efectos estabilizadores de la práctica, y para el análisis estadístico solo se tomó la forma B. Para medir el declive del funcionamiento durante la administración del PASAT se recurrió a uno de los métodos utilizados por Schwid, basado en la comparación del número de repuestas correctas del primer tercio y último tercio del *test*.¹¹

Se observó como ambos grupos presentaron un declive significativo en la ejecución durante la prueba. No obstante, la comparación directa de la fatiga cognitiva evidenció diferencias medianamente significativas entre los pacientes con EM y el grupo de control, que pueden estar relacionadas con el daño cerebral que provoca la enfermedad. Hallazgos científicos sostienen que en la fatiga cognitiva en EM existe una implicación de los ganglios basales, áreas frontales incluidas regiones superiores,

mediales, centrales, inferiores y parietales; así como del tálamo y lóbulos occipitales.⁶ Es importante destacar que durante la aplicación del PASAT no hubo un incremento de la demanda de memoria de trabajo, lo que constituye una posible explicación a la ausencia de diferencias significativas entre el grupo de pacientes con EM y controles sanos. En este sentido, un estudio publicado por Deluca sugiere que el efecto de la fatiga cognitiva es observado cuando el componente ejecutivo central del PASAT es maximizado.⁵

Al margen de la limitación metodológica que supone el reducido número de sujetos que formaban la muestra, se pudo constatar que en los pacientes con EM, la fatiga cognitiva se correlacionó significativamente con el PASAT, pero no con el *Subtest* de dígitos inverso del Wais-III. Una posible explicación ante estas diferencias es que el PASAT requiere un funcionamiento continuo, mientras que el *Subtest* de dígitos inverso del Wais-III es una medida de naturaleza discontinua lo que puede reducir la habilidad de generar fatiga cognitiva.

A pesar de que no hubo correlación de la fatiga cognitiva con el *Subtest* de dígitos inverso-WAIS-III; en el análisis por separado del PASAT y el *Subtest* de dígitos inverso-WAIS-III, ambos demostraron dificultades en los procesos de memoria de trabajo.

Los análisis de correlación indican que la fatiga cognitiva no se correlacionó con la duración de la enfermedad y variables demográficas, como la edad y nivel escolar. La fatiga cognitiva tampoco mostró correlación significativa con la EMIF y la subescala cognitiva de la EMIF-C. Estos hallazgos son consistentes con otras investigaciones previas. Además, estos autorreportes de fatiga no mostraron asociación con memoria de trabajo. En este sentido, existen discrepancias en los escenarios de investigación científica. Algunos autores, han encontrado una asociación entre fatiga subjetiva y memoria de trabajo, y otros han fracasado en su intento por encontrar una relación entre reporte subjetivo de fatiga y funcionamiento cognitivo.¹⁵ A la falta de asociación entre fatiga subjetiva y medidas cognitivas subyacen diferentes factores:

- A) Los test cognitivos no son sensibles a la fatiga.
- B) Los test utilizados son multifactoriales requiriendo de habilidades cognitivas que pueden ser sensibles o no a la fatiga.
- C) Los test múltiple con diversos grados de dificultad y sensibilidad a la fatiga son usados sin tener en cuenta la relación de causalidad entre los procesos cognitivos y las medidas de fatiga.
- D) Lo reportes subjetivo de fatiga y el funcionamiento cognitivo no están relacionados en la EM.⁸

Además la EMIF consta de una subescala cognitiva basado en el análisis factorial de los *ítems* del *test*, pero la pertinencia de esta subescala como medidas objetiva de la función cognoscitiva no ha sido certificada.¹¹

Como parte esencial de este debate científico, surge la siguiente interrogante: ¿Es el *test* de aprendizaje verbal de 10 palabras una medida sensible para detectar la fatiga cognitiva en pacientes con EM?

Esta prueba brinda información comprensible sobre determinados procesos cognitivos. En este sentido se encontró como en el grupo de pacientes con EM existe fluctuación en los procesos atencionales que se traduce en la incapacidad de los sujetos para mantener una respuesta de forma consistente durante un período prolongado. De igual forma, la memoria a corto y largo plazo verbal se encontró afectada en el grupo de estudio.

A pesar de estos hallazgos el *test* no evidenció fatiga cognitiva en ambos grupos. La prueba consta de seis ensayos diferentes donde intervienen procesos de codificación, retención y recuperación. No obstante, los sujetos no realizan un esfuerzo mental sostenido que permita evidenciar un declive en la curva del recuerdo desde el inicio hasta el final de la prueba.

CONCLUSIONES

El estudio de la fatiga cognitiva revierte cada día mayor importancia en los escenarios clínicos y de investigación, dado sus implicaciones en la vida de las personas con EM. Los resultados de la presente investigación muestran que la fatiga cognitiva se relaciona con la memoria de trabajo en esclerosis múltiple, pero no con la fatiga subjetiva.

Estos hallazgos abren las puertas a nuevas consideraciones metodológica sobre la forma de abordar el estudio de la fatiga cognitiva en EM. En este sentido, se requieren de medidas sensibles más cuantificables y rigurosamente definidas, incorporando nuevos métodos que se sustenten en el paradigma de esfuerzo mental sostenido. De igual forma, las futuras investigaciones podrían incluir en las baterías neuropsicológicas utilizadas, protocolos y cuestionarios dirigidos a evaluar la fatiga subjetiva en función de los *test* neuropsicológicos administrados. Lo cierto es que, en la evaluación de la fatiga en EM, las medidas objetivas y subjetivas deben ir unidas, lo que aportaría una información comprensible sobre el perfil neuropsicológico de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García-Burguillo MP, Águila-Maturana AM. Estrategias de conservación de la energía en el tratamiento de la fatiga en pacientes con esclerosis múltiple: Estudio piloto. *Rev neurol.* 2009; 49:181-185.
2. Forwell SJ, Brunham S, Helen T, Morrison W, Oger J. Primary and Nonprimary Fatigue in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care.* 2008; 10: 14-20.
3. Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, *et al.* Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 2010; 16: 1220-8.

4. Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'hooghe MB, IJsbrouckx S. Origin of Fatigue in Multiple Sclerosis: Review of the Literature. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008; 22:91-100.
5. Bryant D, Chiaravalloti ND, DeLuca J. Objective Measurement of Cognitive Fatigue in Multiple Sclerosis. *Rehabilitation Psychology*. 2004; 49: 114-122.
6. DeLuca J, Genova HM, Hillary FG, Wylie G. Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI. *J Neurol Sci*. 2008; 270:28-39
7. Diamond BJ, Johnson SK, Kaufman M, Graves L. Relationships between information processing, depression, fatigue and cognition in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008; 23: 189_199.
8. Holtzer R, Foley F. The relationship between subjective reports of fatigue and executive control in Multiple Sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009; 15; 281:46-50.
9. Bailey A, Channon S, Beaumont JG. The relationship between subjective fatigue and cognitive fatigue in advanced multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2007; 13:73-80.
10. Morrow SA, Weinstock-Guttman B, Munschauer FE, Hojnacki D, Benedict RHB. Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: cross-sectional. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15: 998_1005.
11. Schwid SR, Tyler CM, Scheid EA, Weinstein A, Goodman AD, McDermott MP. Cognitive fatigue during a test requiring sustained attention: a pilot study. *Multiple Sclerosis*. 2003; 9: 503-8.
12. Hernández E. Atención psicológica en el trasplante de órganos: trasplante de corazón. La Habana: Editorial ciencias médicas; 2007.
13. Arnett P, Forn C. Evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2007; 44: 166-72
14. Johnson SK, Lange G, De Luca J, Korn LR, Natelson BH. Effects of fatigue on neuropsychological performance on patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and depression. *Applied Neuropsychology*. 1997; 4: 145-153.
15. Middleton LS, Denney DR, Lynch SG, Parmenter B. The relationship between perceived and objective cognitive functioning in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006; 21: 487-94.

Recibido: 4 julio de 2012.

Aprobado: 15 septiembre de 2012

Lic. *Yanet Macías-Delgado*. Hospital Provincial Docente de Rehabilitación y Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Faustino Pérez Hernández". Sancti Spíritus, Cuba. E-mail: yanet.macias@ssp.sld.cu