

Magnitud y velocidad del aprendizaje verbal en pacientes con Esclerosis Múltiple

Evangelina V. Cores¹, Sandra Vanotti^{1,2}, Andrés M. Villa¹, Fernando Cáceres² y Grupo de Trabajo RECONEM*

¹Sección de Neuroinmunología Clínica, Hospital J. M. Ramos Mejía. Buenos Aires, Argentina

²Instituto de Neurociencias de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

Resumen

La declinación de la memoria es uno de los cambios cognitivos más frecuentes reportados en Esclerosis Múltiple (EM). Dentro de la evaluación de la memoria debe distinguirse entre magnitud de aprendizaje, que se refiere a la cantidad de información que se aprende, y velocidad de aprendizaje referido a la rapidez con la cual se aprende la información. El objetivo del trabajo fue analizar estos dos conceptos en pacientes con EM. Se evaluaron 111 pacientes con diagnóstico de EM reclutados en 28 centros especializados de distintas provincias de Argentina. El grupo control constó de 221 participantes apareados en edad, género y escolaridad. Se implementó el Test Selectivo de Memoria (TSM) tomando como medida de magnitud de aprendizaje la resta entre el último ensayo y el primero; la velocidad se midió a través de la cantidad de ensayos necesarios para alcanzar distintos criterios de aprendizaje. Los resultados indicaron que el grupo EM rindió significativamente peor que los controles en la suma total de ensayos del TSM. En cuanto a la cantidad de palabras que fueron incorporadas a lo largo de los 6 ensayos, la diferencia entre EM y los controles no fue significativa, $p < .01$. La cantidad de ensayos necesarios para alcanzar a recordar 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12

Correspondencia con los autores: evcores@psi.uba.ar

Artículo recibido: 3 de diciembre de 2012

Artículo aceptado: 17 de marzo de 2013

*Neurólogos del Grupo de Trabajo RECONEM: E. Crespo, G. Arguello, M. Zapata, P. Torres, J. Brizuela, C. Sonia, C. Ballario, D. Segura, V. Sinay, R. F. Pelli Noble, M. Cáceres, L. Rodríguez, D. Zuin, J. Fernández, J. Correale, F. Manes, A. M. López, C. Geremía, P. Nofal, M. F. Páez, D. Muñoz, J. Secchi, G. Saredo, V. Lovell, M. Amores, O. Colombo, R. Piedrabuena, R. Giobellina, N. Fernández Liguori, O. Garcea. Neuropsicólogos: M. Antonelli, L. Ayuso, M. Barcellone, P. Brizuela, N. Cagnolo, M. Castagna, A. Cuevas, M. Gagliardi, M. Levy, M. Martini, J. Milanesio, C. Ortiz, G. Pajón, M. Pelufo, M. Ramírez, M. Rivadeneira, A. Scioscia, M. Scioscia, F. Secchi, M. Strumia, I. Taussik, G. Tumminello, C. Ussher.

palabras fue significativamente diferente entre los grupos, de forma tal que los pacientes con EM requerían mayor cantidad de ensayos para alcanzarlos que el grupo control, $p < .01$. Como conclusión, se sugiere que los pacientes con EM pueden adquirir nueva información pero presentan enlentecimiento en este proceso.

Palabras clave: memoria - magnitud del aprendizaje-velocidad de aprendizaje-aprendizaje-esclerosis múltiple-evaluación neuropsicológica.

Abstract

Introduction: Memory decline is one of the most frequently reported cognitive changes in Multiple Sclerosis (MS). In the evaluation of the memory it must be distinguished between learning magnitude related to the amount of information that is learned and learning speed, meaning the speed with which the information is learned. Objective: To analyze these concepts in MS patients. We evaluated 111 patients with MS recruited in 28 centers from different provinces of Argentina. The control group consisted of 221 participants matched for age, gender and education. The Selective Reminding Test (SRT) was used, taking the subtraction between the first and the last test as the learning measure magnitude, and the number of trials necessary to achieve different learning criteria as the speed measure. Results: MS group performed significantly worse than controls on the sum of trials. As for the number of words that were incorporated along the 6 tests, the difference between MS and controls was not significant, $p < .01$. The number of trials required to reach to remember 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 and 12 words was significantly different between the groups, so that MS patients required more trials to reach the learning criterions than the control group, $p < .01$. Conclusion: MS patients can acquire new information but present a slowed process.

Key words: memory-magnitude of learning-learning speed-learning-multiple sclerosis-neuropsychological assessment.

1. Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad del sistema nervioso que afecta funciones motrices, sensitivas y cognitivas del individuo que la padece. El deterioro cognitivo ha sido hallado en el 46% de una amplia muestra de pacientes argentinos diagnosticados con EM (Cáceres, Vanotti y Rao, 2011). La declinación de la memoria es uno de los más frecuentes cambios cognitivos reportados en EM. Dentro de la memoria se encuentra mayormente alterada la memoria episódica retrospectiva (DeLuca, Gaudino, Diamond, Christodoulou y Engel, 1998; Duque, Sepulcre, Bejarano, Samaranch, Pastor y Villoslada, 2008) y prospectiva (Cores, Vanotti, Osorio, Politis y Garcea, 2010; Kardiasmenos, Clawson, Wilken y Wallin, 2008), y conservada la memoria de tipo implícita (Seinelä, Hämäläinen, Koivisto y

Ruutiainen, 2002). Se han discutido considerablemente los aspectos de la memoria episódica retrospectiva que estarían diferencialmente afectados. Por ejemplo, se ha debatido en la literatura la magnitud de los déficits en las operaciones de codificación o de recuperación en las alteraciones de la memoria (Bobholz & Rao, 2003). En un comienzo, los trastornos mnésicos de los pacientes con EM fueron caracterizados por déficits en la evocación de información previamente aprendida (Rao, Leo & St. Aubin-Faubert, 1989). Sin embargo, estudios subsiguientes evidenciaron un patrón más general de deterioro (Thornton & Raz, 1997) con afectación de la codificación, adquisición (Thornton, Raz & Tucker, 2002) y almacenamiento (Beatty, Krull, Wilbanks, Blanco, Hames, Tivis y Paul, 1996) de la información verbal y visual (Duque et al., 2008). Recientemente se ha señalado la necesidad de considerar la etapa de la enfermedad en el análisis del tipo de deterioro mnésico dado que en estadios iniciales estaría más afectada la recuperación y en estadios más avanzados se sumarían los déficits en la codificación (Brissart, Morele, Baumann y Debouverie, 2012).

Con respecto a la evaluación de la memoria y el aprendizaje en EM, uno de los test más implementado para evaluar los déficits mnésicos en estos pacientes es el Test Selectivo de Memoria (TSM, en inglés *Selective Reminding Test*), diseñado por Buschke y Fuld (1973). En el procedimiento de recuerdo verbal selectivo el examinador lee una lista de palabras al examinado. Luego de la presentación inicial de la lista, se le solicita al examinado que diga la mayor cantidad de palabras que pueda recordar. En los ensayos subsiguientes, al paciente solo se le debe recordar los ítems que ha omitido en el ensayo anterior y luego se le pide que diga todas las palabras de la lista otra vez. A través de un sistema particular de puntuaciones, el test pretende hacer diferenciaciones entre conceptos tales como retención, almacenamiento y consistencia en la recuperación (Chiaravalloti, Balzano, Moore y DeLuca, 2009; Vanotti, 2008).

El TSM se ha empleado para estudiar los problemas de memoria asociados a enfermedades neurológicas como el daño cerebral traumático y EM (Chiaravalloti et al., 2009). Forma parte de la Batería Neuropsicológica Breve para Esclerosis Múltiple, de Rao et al. (1991), una de las baterías neuropsicológicas más utilizadas para la evaluación de las alteraciones cognitivas en EM. Se ha demostrado que el test es un instrumento sensible y específico para tal fin (Boringa et al., 2001; Rao & Cognitive Function Study Group, 1990).

Dentro de la evaluación de la memoria debe distinguirse entre *magnitud de aprendizaje*, que se refiere a la cantidad de información que se aprende, y *velocidad de aprendizaje* referido a la rapidez con la cual se aprende la información (Stepanov, Abramson, Hoogs y Benedict, 2012). En pacientes con EM se implementó el TSM para diferenciar entre estos componentes y se encontró que, al permitir a los pacientes con EM una mayor cantidad de ensayos de aprendizaje, éstos lograban codificar y almacenar la información. De esta forma, los problemas en el recuerdo libre posterior así como en el reconocimiento desaparecen presentando un rendimiento similar al del grupo control incluso en la evocación de la información una semana después

(DeLuca, Barbieri-Berger & Johnson, 1994). Estos resultados sugieren que la memoria está afectada por el enlentecimiento de la velocidad de procesamiento de la información más que por la capacidad de aprendizaje.

El objetivo del presente estudio consiste en analizar la magnitud y velocidad de aprendizaje de información verbal en una amplia muestra de pacientes con EM representativa de diferentes regiones del país.

2. Método

Diseño y participantes

El presente es un estudio retrospectivo de tipo descriptivo, casos y controles, con muestreo de tipo aleatorio para la selección de casos y de tipo intencional para controles. Los datos fueron recolectados en el marco de un estudio multicéntrico que tenía como objetivo estudiar la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con EM en Argentina. Los principales resultados fueron reportados previamente (Cáceres et al., 2011).

Se evaluaron 111 pacientes con diagnóstico de EM reclutados en 28 centros especializados de distintas provincias de Argentina. Cada centro seleccionó en forma aleatoria 5 pacientes con EM y 10 controles sanos. Como criterio de inclusión los pacientes debían estar diagnosticado con alguna forma clínica de EM según criterios de Poser y colaboradores (1983) y McDonald (Polman et al., 2005): EM Recaídas y Remisiones (EMRR), Secundaria Progresiva (EMSP), Primaria Progresiva (EMPP), Recaídas Progresiva (EMRP). El grupo control (GC) constó de 221 participantes apareados por edad, sexo y escolaridad con los pacientes. Como criterio de exclusión los sujetos de este grupo no debían presentar antecedentes de enfermedades neurológicas. Todos los participantes debían tener un *Mini Mental State Examination* (MMSE) mayor a 26 puntos. Fueron excluidos participantes con síndromes psiquiátricos, déficits visuales o auditivos, depresión (*Beck Depression Inventory-BDI*- mayor a 10 puntos), discapacidad física que impidiera la administración de los test, enfermedades sistémicas no controladas y presencia de cualquier enfermedad que pudiera causar deterioro cognitivo (por ejemplo: endocrinológica, tóxica, genético-degenerativa, metabólica, infecciosa, entre otras). El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional de cada centro. Se obtuvieron consentimientos informados de todos los participantes.

Instrumentos

Test Selectivo de Memoria (TSM): consiste en una lista de 12 palabras que se le lee al examinado y que el mismo debe recordar en cualquier orden. El procedimiento se realiza en 6 ensayos. En cada uno de ellos sólo se leen las palabras que el participante no mencionó en el ensayo anterior. Se obtuvieron los siguientes puntajes:

- Cantidad de palabras recordadas en cada ensayo (TSM1, TSM2, TSM3, TSM4, TSM5, TSM6).

- Suma Total de Ensayos que se refiere a la cantidad total de palabras recordadas por el examinado durante los 6 ensayos.
- Ensayo 6 (TSM6) menos ensayo 1 (TSM1) como medida de magnitud de aprendizaje.
- Cantidad de ensayos requeridos para recordar 4, 5, 6, 7, 8, 9, 20, 11 y 12 palabras como medidas de velocidad de aprendizaje. A aquellos participantes que no lograron alcanzar alguno de estos criterios se les asignaba de forma arbitraria 7 puntos. Esta decisión fue tomada con el objetivo de no excluir del análisis aquellos participantes que no alcanzaron alguno de los criterios de aprendizaje.

En el Apéndice A puede encontrarse un ejemplo de puntuación del test.

También se administraron las siguientes técnicas pertenecientes a la Batería Neuropsicológica Breve para EM (Rao, 1990): *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT), Fluencia verbal Fonológica y 7/24 Recuerdo Viso-espacial. Los resultados obtenidos a través de las mismas pueden encontrarse en Cáceres et al. (2011).

3. Resultados

El grupo EM presentó una edad promedio de 40.89 años (DE = 11.65, Max = 71, Min = 21) y años de escolaridad promedio de 13.68 (DE = 3.2, Max = 21, Min = 6). Un 80% de este grupo pertenecía al género femenino. 91 pacientes tenían diagnóstico de EMRR, 12 EMSP, 4 EMPP, 4 EMRP. La media en la escala de discapacidad *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) fue de 3.14 (DE = 1.91), la media de duración de la enfermedad fue de 7.52 años (DE = 7.27). Con respecto a la *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) los pacientes mostraron una media de 18 segundos de marcha (DE = 20) y una media de 95 segundos en miembros superiores (DE = 37). El GC presentó una edad promedio de 40.77 años (DE = 11.43, Max = 70, Min = 20) y años de escolaridad promedio de 13.7 (DE = 3.18, Max = 20, Min = 6). Un 80% de este grupo pertenecía al género femenino. Los grupos no difieren en edad, $t(330) = .08$, $p = .930$, escolaridad, $t(330) = -.04$, $p = .964$ ni en la distribución por género, $X^2 = .032$, $gl = 1$, $p = .484$.

El grupo de pacientes con EM rindió significativamente peor que el GC en la Suma Total de Ensayos del TSM, así como en cada uno de los ensayos. Los estadísticos de comparación se muestran en la Tabla 1 y el rendimiento puede observarse en la Figura 1.

Tabla 1. Estadísticos de comparación entre grupos en TSM.

Parámetro	<i>t</i>	<i>gl</i>	<i>p</i>
Suma Total de Ensayos	-6.05	176	.000
TSM1	-4.07	330	.000
TSM2	-4.62	330	.000
TSM3	-5.28	188	.000
TSM4	-5.5	175	.000
TSM5	-5.66	159	.000
TSM6	-5.21	155	.000

EM: Esclerosis Múltiple, GC: Grupo Control, TSM: Test Selectivo de Memoria.

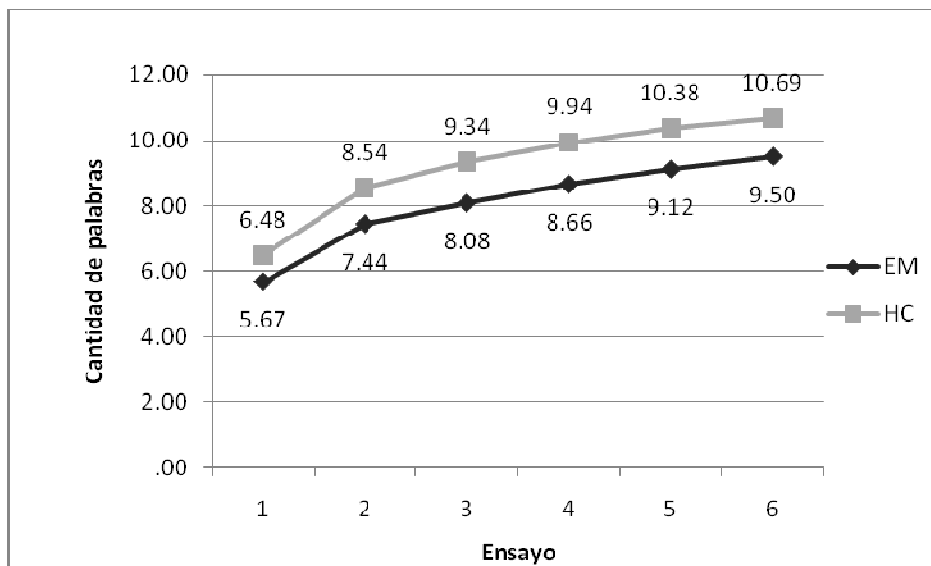


Figura 1. Comparación entre grupos en ensayos.

Comparación en medidas de magnitud de aprendizaje. En cuanto a la cantidad de palabras que fueron incorporadas a lo largo de los 6 ensayos (TSM6 menos TSM1), la diferencia entre EM (M = 3.84, DE = 1.95) y el GC (M = 4.2, DE = 1.66) no fue significativa, $t(322) = -1.61, p = .109$.

Comparación en velocidad del aprendizaje: cantidad de ensayos necesarios para llegar al criterio de aprendizaje. La cantidad de ensayos necesarios para alcanzar distintos criterios de aprendizaje (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 palabras) fue significativamente diferente entre los grupos, de forma tal que los pacientes con EM requerían mayor cantidad de ensayos para alcanzarlos que el GC, $p < .01$. En cambio, para alcanzar a recordar sólo 4 palabras los grupos requirieron la misma cantidad de presentaciones o ensayos, $p > .05$. Estos datos pueden verse en la Tabla 2.

Tabla 2. Cantidad de ensayos para alcanzar criterio de aprendizaje.

Criterio de aprendizaje		EM		GC			gl	
		Media	ds	Media	ds			
Ensayos necesarios para alcanzar criterio de aprendizaje	4 palabras	1.09	.31	1.04	.24	.44	174	151
	5 palabras	1.37	.68	1.11	.37	.67	142	000
	6 palabras	1.83	1.36	1.39	.70	.18	139	002
	7 palabras	2.52	1.68	1.75	.93	.49	145	000
	8 palabras	3.13	1.8	2.26	1.21	.58	161	000
	9 palabras	3.88	2.05	2.87	1.49	.61	170	000
	10 palabras	4.71	2.02	3.49	1.73	.44	192	000
	11 palabras	5.54	1.72	4.45	1.8	.35	229	000
	12 palabras	6.36	1.16	5.75	1.63	.9	291	000

ds: desvío estándar

4. Discusión

En Argentina se ha podido establecer la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con EM (Cáceres et al., 2011). Sin embargo, las características del deterioro de la memoria para una lista de palabras no habían sido reportadas con anterioridad. Los resultados confirman la presencia de alteraciones en la memoria a lo largo de ensayos de aprendizaje de una lista de palabras en pacientes diagnosticados con EM. Para estudiar más detenidamente el proceso de aprendizaje verbal se diferenció entre la magnitud del aprendizaje y la velocidad del mismo, es decir cuánta información pueden incorporar y con qué rapidez lo hacen.

Los pacientes con EM no se diferenciaron significativamente del GC en la medida

de magnitud del aprendizaje considerando la diferencia entre la cantidad de palabras recordadas en el último ensayo y el primer ensayo. Esta medida permite considerar el aprendizaje sin el sesgo de la capacidad inicial de memoria, es decir, de la cantidad de palabras recordadas en el primer ensayo. Por otra parte, los pacientes con EM requirieron mayor cantidad de presentaciones para alcanzar distintos criterios de aprendizaje en comparación con el GC, en particular a partir de 5 palabras. Estos resultados indican la presencia de alteraciones en la velocidad del aprendizaje: los pacientes incorporan información a un ritmo más lento que las personas de su misma edad y escolaridad sin la enfermedad.

En suma, los pacientes con EM pueden adquirir nueva información pero presentan enlentecimiento en este proceso. Estos resultados deben ser tenidos en cuenta en los programas de rehabilitación no sólo cognitiva sino también física de estos pacientes dado que los mismos pueden aprender nueva información y habilidades pero debe considerarse que les llevará más tiempo que a las personas sanas. En consecuencia se debe trabajar sobre el mantenimiento de la motivación del paciente y sus cuidadores tanto durante la rehabilitación como en la vida diaria.

Bibliografía

- Beatty, W. W., Krull, K. R., Wilbanks, S. L., Blanco, C. R., Hames, K. A., Tivis, R. y Paul, R. H. (1996). Memory disturbance in multiple sclerosis: Reconsideration of patterns of performance on the Selective Reminding Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18, 56–62.
- Bobholz, J. A. y Rao, S. M. (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Current Opinion in Neurology*, 16(3), 283-8.
- Boringa, J. B., Lazeron, R. H., Reuling, I. E., Ader, H. J., Pfennings, L. E., Lindeboom, J., de Sonneville, L. M., et al. (2001). The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Multiple Sclerosis*, 7(4), 263-267.
- Brissart, H., Morele, E., Baumann, C. y Debouverie, M. (2012). Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patients: impairment in encoding, retrieval or both? *Neurological Sciences*, 33(5), 1117-23.
- Buschke, H. y Fuld, P. A. (1973). Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology*, 24(11), 1019–1025.
- Cáceres, F., Vanotti, S. y Rao, S. (2011). Epidemiological characteristics of cognitive impairment of multiple sclerosis patients in a Latin American country. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(10), 1094-8.
- Chiaravalloti, N. D., Balzano, J., Moore, N. B. y DeLuca, J. (2009). The Open-Trial Selective Reminding Test (OT-SRT) as a tool for the assessment of learning and memory. *The Clinical Neuropsychologist*, 23(2), 231-54.

- Cores, E. V., Vanotti, S., Osorio, M., Politis, G. D. y Garcea, O. (2010). El test El Cóndor como medida de Memoria Prospectiva en Esclerosis Múltiple Recaídas y Remisiones. *Investigaciones en Psicología*, 15(2): 69-83.
- DeLuca, J., Barbieri-Berger, S., y Johnson, S. K. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis: Acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 183-189.
- DeLuca, J., Gaudino, E. A., Diamond, B. J., Christodoulou, C. y Engel, R. A. (1998). Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(3), 376-90.
- Duque, B., Sepulcre, J., Bejarano, B., Samaranch, L., Pastor, P. y Villoslada, P. (2008). Memory decline evolves independently of disease activity in MS. *Multiple Sclerosis*, 14(7), 947-53.
- Kardiasmenos, K. S., Clawson, D. M., Wilken, J. A. y Wallin, M. T. (2008). Prospective memory and the efficacy of a memory strategy in Multiple Sclerosis. *Neuropsychology*, 22, 6, 746-754.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., et al. (2005). Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria." *Annals of Neurology*, 11, 840-846.
- Poser, C. M., Paty, D., Scheimberg, L., Mc Donald, W. I., Davis, F. A., Ebers, G. C., Johnson, K. P., Sibley, W. A., Silverberg, D. H. y Tourtelotte, W. W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*, 13, 227-231.
- Rao, S. M. y Cognitive Function Study Group. (1990). *A manual battery for the Brief, Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in MS*. New York: National Multiple Sclerosis Society.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L. y Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in Multiple Sclerosis: II - Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41, 5, 692-6.
- Rao, S. M., Leo, G. J. y St. Aubin-Faubert, P. (1989). On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 11(5), 699-712.
- Seinelä, A., Hämäläinen, P., Koivisto, M. y Ruutiainen, J. (2002). Conscious and unconscious uses of memory in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 198(1-2), 79-85.
- Stepanov, I. I., Abramson, C. I., Hoogs, M. y Benedict, R. H. B. (2012). Overall Memory Impairment Identification with Mathematical Modeling of the CVLT-II Learning Curve in Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis International*, 2012, 312503.
- Thornton, A.E. y Raz, N. (1997). Memory impairment in multiple sclerosis: A quantitative review. *Neuropsychology*, 11, 357-366.
- Thornton, A. E., Raz, N. y Tucke, K. A. (2002). Memory in multiple sclerosis: contextual encoding deficits. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 395-409.

Vanotti, S. (2008). Evaluación Neuropsicológica en pacientes con Esclerosis Múltiple, *Revista Argentina de Neuropsicología*, 21, 13-21.

Agradecimientos

Los autores agradecen especialmente la colaboración de la Lic. Gabriela Kiwowicz y la Lic. Mabel Exposito durante el procesamiento de los datos.

Apéndice A

Ejemplo de puntuación del test

Cantidad de palabras recordadas en cada ensayo:

TSM1: 5

TSM2: 8

TSM3: 8

TSM4: 10

TSM5: 10

TSM6: 11

Suma Total de Ensayos: 52

Ensayo 6 (TSM6) menos ensayo 1 (TSM1): 6

Cantidad de ensayos requeridos para recordar 4 palabras: 1

Cantidad de ensayos requeridos para recordar 5 palabras: 1

Cantidad de ensayos requeridos para recordar 6 palabras: 2

Cantidad de ensayos requeridos para recordar 7 palabras: 2

Cantidad de ensayos requeridos para recordar 8 palabras: 2

Cantidad de ensayos requeridos para recordar 9 palabras: 4

Cantidad de ensayos requeridos para recordar 10 palabras: 4

Cantidad de ensayos requeridos para recordar 11 palabras: 6

Cantidad de ensayos requeridos para recordar 12 palabras: 7