

RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO EN PACIENTES CON *MIASTENIA GRAVIS*MARÍA BÁRBARA EIZAGUIRRE, FLORENCIA AGUIRRE, CECILIA YASTREMIZ,
SANDRA VANOTTI, ANDRÉS VILLA*Unidad de Neuroinmunología Clínica y Electrofisiología, Hospital General de Agudos Dr. J. M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina*

Resumen La *miastenia gravis* es una enfermedad crónica, autoinmune que afecta la transmisión neuromuscular. Se han comunicado hallazgos contradictorios acerca del deterioro cognitivo en dicha enfermedad. El objetivo del presente estudio fue investigar el patrón cognitivo de pacientes con *miastenia gravis*. Participaron 24 pacientes con *miastenia gravis*, anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (ACRA) positivos, y 24 controles. Pacientes: edad 43.9 ± 14.8 , años de escolaridad 10.9 ± 3.3 . Controles: edad 44.5 ± 15.4 , años de escolaridad 11.5 ± 3.3 . Se evaluaron las siguientes áreas: memoria verbal: (largo plazo almacenamiento, recuperación y recuerdo diferido) del test selectivo de memoria; atención: *Paced Auditory Serial Addition Task* (PASAT, 2 y 3 segundos); funciones ejecutivas (FE): analogías y secuencia números-letras. Se administró además el Inventario de Depresión de Beck II (IDB II). El 33.3% de los pacientes obtuvo un desempeño anómalo en dos o más test cognitivos. El 37.5% mostró deterioro en atención; 33.3% en memoria verbal; 29.2% en FE. Se encontraron diferencias significativas entre pacientes y controles en almacenamiento ($p = 0.001$); recuperación ($p = 0.007$); recuerdo diferido ($p = 0.000$); PASAT 3 ($p = 0.009$); PASAT 2 ($p = 0.009$); analogías ($p = 0.003$). Se encontró evidencia de depresión: leve en el 4.2%; moderada en el 25% y grave en el 29.2%. El rendimiento neuropsicológico declina en los pacientes con *miastenia gravis*, encontrándose mayor alteración en la atención que en el resto de las áreas cognitivas.

Palabras clave: *miastenia gravis*, cognición, evaluación neuropsicológica

Abstract *Neuropsychological performance in patients with myasthenia gravis.* *Myasthenia gravis* is a chronic autoimmune disease that affects the neuromuscular transmission. Controversial findings had been reported about cognitive impairment in this disease. The aim of this study was to investigate the cognitive pattern of patients with *myasthenia gravis*. There were enrolled 24 patients with *myasthenia gravis*, anti-acetylcholine receptor antibodies (ACRA) positive, and 24 healthy controls. Patients: age 43.9 ± 14.8 , years of education 10.9 ± 3.3 . Controls: age 44.5 ± 15.4 , years of education 11.5 ± 3.3 . The following areas were evaluated: verbal memory: (long-term storage, retrieval, delayed recall) of the Selective Remained Test; attention: Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT 2 and 3 seconds); executive functions: analogies and numbers-letters sequence. Also, it was administered the Beck Depression Inventory II (BDI II). About 33.3% of patients obtained abnormal performance in two or more cognitive tests. 37.5% showed deterioration in attention; 33.3% in verbal memory; 29.2% in executive functions. Significant differences between patients and healthy controls were found in long-term storage ($p = 0.001$); retrieval ($p = 0.007$); delayed recall ($p = 0.000$); PASAT 3 ($p = 0.009$); PASAT 2 ($p = 0.009$) and analogies ($p = 0.003$). Evidence of depression was found: mild in 4.2% of patients; moderate in 25% and severe in 29.2%. Neuropsychological performance declines in patients with *myasthenia gravis*: attention was more affected than other cognitive areas.

Key words: *myasthenia gravis*, cognition, neuropsychological assessment

La *miastenia gravis* (MG) es una enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos, que afecta la transmisión neuromuscular ocasionando debilidad muscular asociada a fatigabilidad. La gravedad clínica varía desde el compromiso exclusivamente ocular al generalizado con afectación de músculos bulbares y respiratorios, que pueden llevar al paciente a situaciones que comprometen la vida¹.

Los anticuerpos anti-receptor nicotínico de acetilcolina (ACRA) son los más frecuentemente hallados en todos los subtipos de la enfermedad. En el sistema nervioso central, estos receptores forman parte de circuitos nicotínicos involucrados en funciones cognitivas como atención y memoria. La afectación de estos circuitos junto con las alteraciones respiratorias nocturnas, el incremento de la fatiga mental o procesos inmunológicos no específicos han sido diferentes hipótesis sugeridas para explicar el deterioro cognitivo hallado en pacientes con MG por distintos autores^{2,3}.

Si bien desde la década pasada se ha estudiado el desempeño cognitivo en pacientes con MG², aún no se

Recibido: 10-VI-2016

Aceptado: 27-IX-2016

Dirección postal: María Bárbara Eizaguirre, Hospital General de Agudos Dr. J. M. Ramos Mejía, Urquiza 609, 1221 Buenos Aires, Argentina
e-mail: mbeizaguirre@gmail.com

ha arribado a resultados concluyentes. Algunas investigaciones describen la presencia de alteraciones cognitivas en pacientes con MG^{4,5}. Mientras que otros presentan resultados contradictorios y explican las alteraciones cognitivas asociándolas con la fatiga física o lentitud visual³. Por su parte, Kaltsatou y col.⁶ estudiaron el rendimiento cognitivo de los pacientes con MG combinando métodos neurofisiológicos y neuropsicológicos y concluyeron que los pacientes con MG mostraron una disminución de la actividad colinérgica que conduce a una disminución del rendimiento cognitivo.

Si bien en la actualidad es vasta la literatura que describe las características y fisiopatogenia de la MG, las descripciones sobre alteraciones cognitivas en estos pacientes son escasas. Los objetivos de la presente investigación fueron describir y analizar el patrón cognitivo de los pacientes con MG, y analizar la relación entre el rendimiento cognitivo y las variables clínicas.

Materiales y métodos

Se evaluaron 24 pacientes diagnosticados con MG y 24 controles sanos (CS). Los pacientes con MG fueron seleccionados por el Servicio de Neurología del Hospital J.M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina. Los participantes sanos fueron reclutados de la población general de la ciudad de Buenos Aires, considerando el género, la edad y la educación (medida a través de la cantidad de años de escolaridad). Todos fueron entrevistados por el personal de investigación para preguntar si estaban interesados en participar. Los participantes no han recibido pago por su participación.

Los criterios de inclusión/exclusión para los pacientes fueron: diagnóstico confirmado de MG, dicho diagnóstico se realizó de acuerdo a características clínicas compatibles, asociadas a positividad de ACRA, mayores de 18 años de edad, sin enfermedad psiquiátrica, sin historia de abuso de alcohol o drogas, sin discapacidad física que pudiera afectar el desempeño de las pruebas, sin enfermedad sistémica no controlada o enfermedad que pudiera causar deterioro. Mientras que los criterios de inclusión para los CS fueron: ausencia de enfermedades neurológicas y clínicas que puedan afectar el funcionamiento cognitivo y un *Mini Mental State Examination*⁷ con un puntaje mayor a 27.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital J.M. Ramos Mejía y todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

Para valorar el desempeño cognitivo de los sujetos, se administró el test selectivo de memoria que evalúa la memoria a largo plazo, arrojando puntajes de almacenamiento, recuperación y el recuerdo diferido. Asimismo, se evaluó la atención a través del *Paced Auditory Serial Addition Task* (PASAT - versión de 2 y 3 segundos)⁸. Ambas pruebas pertenecientes a *The Brief Repeatable Battery of Neuropsychology Tests* (BRB-N)⁹. Para medir las funciones ejecutivas se administraron los sub-test de Analogías y Secuencia Número-Letra del *Wechsler Adult Intelligence Scale Third Edition* (WAIS III)¹⁰.

Por otra parte, se administró el Inventario de Depresión de Beck II (IDB II)¹¹ para obtener una medida de los signos de depresión.

Los datos obtenidos fueron analizados utilizando la versión 20.0 del programa estadístico SPSS. Se implementaron los siguientes estadísticos descriptivos: frecuencias, porcentajes,

media y desvío estándar. Los cálculos inferenciales se realizaron con el análisis de varianza y las asociaciones entre variables se calcularon mediante el estadístico *r* de Pearson. El nivel de significación fue establecido en 0.05.

Fueron definidos tres dominios cognitivos: memoria: almacenamiento, recuperación y recuerdo diferido del test selectivo de memoria; atención: PASAT 2 y 3 segundos y funciones ejecutivas: analogías y secuencia números-letras. Se consideró que un dominio estaba alterado cuando presentaba un puntaje deficitario en algún test, es decir, cuando el puntaje se ubicaba un desvío y medio por debajo de la media poblacional en el caso de las pruebas pertenecientes a la WAIS III¹⁰ o cuando el puntaje fue inferior al quinto percentil según las normas publicadas en el caso de los test que forman parte de la batería BRB-N⁹.

Resultados

Cuando se compararon los pacientes MG con los CS, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos respecto de las variables demográficas (Tabla 1).

En lo referente al rendimiento cognitivo, se hallaron diferencias significativas en la performance de MG y CS en almacenamiento ($p = 0.001$); recuperación ($p = 0.007$); recuerdo diferido ($p = 0.000$); PASAT 3 segundos ($p = 0.009$); PASAT 2 segundos ($p = 0.009$); Analogías ($p = 0.003$). Por otro lado, se encontraron diferencias significativas en las medidas de depresión ($p = 0.000$), (Tabla 2).

Al comparar el desempeño de los pacientes con MG con valores normativos locales, se encontró que el 37.5% de los pacientes presentó alteración en atención, el 33.3% en memoria, el 29.2% en funciones ejecutivas.

Asimismo, se consideró la cantidad de dominios cognitivos alterados, y se observó que el 58.3% de los pacientes presentan alteración en un solo dominio cognitivo y el 29.1% demostraron alteración en dos o más dominios.

Por otra parte, se encontró un 58.3% de pacientes con presencia de signos de depresión, de éstos, el 29.2% presentó signos de depresión grave, 25% signos de depresión moderada y 4.2% manifestó signos de depresión leve.

En lo que respecta a la relación entre las variables clínicas y las tareas neuropsicológicas, se hallaron asociaciones significativas entre los años de evolución y el test selectivo de memoria en la fase de recuperación, PASAT 3 y 2 segundos y secuencia número-letra. Así como también, entre estas medidas cognitivas y el IDB II (Tabla 3).

Discusión

A través de este trabajo se estudió el perfil cognitivo de los pacientes con MG. Éstos presentaron un rendimiento cognitivo significativamente inferior a los CS en memoria verbal, atención y funciones ejecutivas. Al comparar los

TABLA 1.— Características demográficas y clínicas de los pacientes con MG y CS

	MG	CS	p
Sujetos	24 (F = 18)	24 (F = 18)	
Media edad (años)	43.9 ± 14.8	44.5 ± 15.4	0.912
Media escolaridad (años)	10.9 ± 3.3	11.5 ± 3.3	0.574
Media evolución (años)	9.1 ± 8.5		

MG = Miastenia gravis; CS = Controles sanos; F: femeninos.

TABLA 2.— Rendimiento cognitivo de pacientes con MG y CS.
Test neuropsicológicos

	MG	CS	p
Test selectivo de memoria- Almacenamiento	43.9 ± 11.9	55.7 ± 6.4	0.001
Test selectivo de memoria- Recuperación	35.2 ± 13.4	45.6 ± 7.1	0.007
Test selectivo de memoria- Recuerdo diferido	7.5 ± 1.9	10.1 ± 1.5	0.000
Test PASAT, 3 segundos	35.9 ± 12.5	45.9 ± 8.9	0.009
Test PASAT, 2 segundos	29.9 ± 11.7	39.6 ± 9.5	0.009
Analogías	14.7 ± 6.1	21.5 ± 7.2	0.003
Secuencia número-letra	8.6 ± 2.9	10.0 ± 2.8	0.135
Inventario de depresión de Beck II	19.8 ± 10.7	8.6 ± 5.1	0.000

p < 0.05

MG: Miastenia gravis; CS: Controles sanos; PASAT: Paced auditory serial addition test

TABLA 3.— Relación entre variables clínicas y performance cognitiva de los
pacientes con MG

Test neuropsicológicos	Evolución	Depresión
Test selectivo de memoria-Almacenamiento	0.279	-0.349
Test selectivo de memoria-Recuperación	0.472*	-0.526*
Test selectivo de memoria-Recuerdo diferido	0.215	-0.237
Test PASAT, 3 segundos	0.486*	-0.529*
Test PASAT, 2 segundos	0.593**	-0.674**
Analogías	0.510*	-0.434*
Secuencia número-letra	0.294	-0.488

Correlaciones de Pearson

* La correlación fue significativa al nivel 0.05 (bilateral).

** La correlación fue significativa al nivel 0.01 (bilateral).

PASAT: Paced auditory serial addition test.

resultados obtenidos con la publicación de Hamed y col.⁴ se halló igual alteración en memoria y atención, sin embargo, no se pudo corroborar el área de las funciones ejecutivas porque en dicho estudio las mismas no fueron evaluadas⁴. Asimismo, en el artículo de Kaltsatou y col.⁶ se obtuvieron alteraciones en la memoria sin poder com-

parar con las demás funciones cognitivas ya que no se presentaron discriminados los puntajes de las distintas pruebas valoradas.

Por su parte, en una revisión de ocho estudios⁵ acerca de las alteraciones cognitivas en la MG, se encontró que la mayoría de los autores postulaban alteraciones en la

memoria episódica y el aprendizaje verbal, con conservación de la atención, fluidez verbal, aprendizaje visual y memoria inmediata. No obstante, estos hallazgos no son concluyentes debido a la heterogeneidad metodológica de los estudios contrastados.

Sitek y col.³ postularon que las alteraciones en el rendimiento de las pruebas cognitivas en pacientes con MG se deben al compromiso de la velocidad de procesamiento de la información, del control motor y la precisión ocular que interfieren en el desempeño de las tareas neuropsicológicas. Sin embargo, en la presente investigación, para descartar la interferencia de los componentes motores y visuales, se administraron otras pruebas neuropsicológicas que consideran estas limitaciones, y aun así se hallaron alteraciones en el área atencional, en el área mnésica y en las funciones ejecutivas.

En el presente trabajo se halló que el 58.3% de los pacientes con MG presentaban signos de depresión. Un porcentaje mayor se encontró en el estudio de Hamed y col.⁴, en el cual el 100% de los pacientes presentaban signos de depresión. En discrepancia con estos hallazgos, Sitek y col.³ y Kaltsatou y col.⁶ no reportaron la presencia de depresión, aunque ellos administraron técnicas de evaluación diferentes a las utilizadas en este estudio.

En lo que refiere a las relaciones entre las variables clínicas de los pacientes con MG y la presencia de deterioro cognitivo, se halló una asociación entre los años de evolución de la enfermedad y depresión con todos los dominios cognitivos alterados. Los hallazgos de Hamed y col.⁴ fueron congruentes con el presente estudio. Sin embargo, otros autores^{6, 12}, no han encontrado relación entre las variables clínicas y el deterioro cognitivo. Paul y col.¹², por su parte asocian el rendimiento cognitivo a la fatiga mental y física percibida por los pacientes, aspecto que no fue abordado en el presente estudio.

Esta investigación demuestra la presencia de deterioro cognitivo en los pacientes con MG. Futuras investigaciones colaborarán para dilucidar los mecanismos subyacentes a las alteraciones cognitivas descritas y para ampliar la descripción de los aspectos tanto cognitivos como la influencia de esta enfermedad en la vida diaria, social y laboral de los pacientes. Este estudio presenta

limitaciones como el tamaño de muestra, es preciso ampliar el número de sujetos para mejorar la descripción del patrón cognitivo de la enfermedad. Por otro lado, en estudios posteriores se sugiere investigar la influencia de la medicación con el objetivo de especificar posibles asociaciones entre esta variable y la cognición.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; 8: 475-99.
2. Paul RH, Cohen RA, Zawacki T, Gilchrist JM, Aloia MS. What have we learned about cognition in myasthenia gravis?: A review of methods and results. *Neurosci Biobehav Rev* 2001; 25: 75-81.
3. Sitek EI, Bilin'ska MM, Wieczorek D, Nyka WM. Neuropsychological assessment in myasthenia gravis. *Neurol Sci* 2009; 30: 9-14.
4. Hamed SA, Youssef AH, Abd ElHameed MA, Mohamed MF, Elattar AM. Assessment of cognitive function in patients with myasthenia gravis. *Neural Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014; 1: 141-6.
5. Mao Z, Yin J, Lu Z, Hu X. Association between myasthenia gravis and cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *Ann Indian Acad Neurol* 2015; 18: 131-7.
6. Kaltsatou A, Fotiou D, Tsiptsios D, Orolagas A. Cognitive impairment as a central cholinergic deficit in patients with Myasthenia Gravis. *BBA Clin* 2015; 3: 299-303.
7. Allegri RF, Ollari JA, Mangone CA, Arizaga RL. El "Mini Mental State Examination" en la Argentina: Instrucciones para su administración. *Rev Neurol Arg* 1999; 24: 1-35.
8. Diehr MC, Heaton RK, Miller W, Grant I. The Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT): norms for age, education, and ethnicity. *Assessment* 1998; 5: 375-87.
9. Cáceres F, Vanotti S, Rao S, the RECONEM Workgroup. Epidemiological characteristics of cognitive impairment of multiple sclerosis patients in a Latin American country. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011; 33: 1094-8.
10. Wechsler D. WAIS – III. Wechsler Adult Intelligence Scale - Tercera edición. Buenos Aires: Paidós; 2002.
11. Brenlla ME, Rodríguez, CM. Adaptación argentina del Inventario de Depresión de Beck. En AT. Beck, RA. Steer, GK. Brown (Eds), BDI-II. Inventario de depresión de Beck (2ed.). Buenos Aires: Paidós; 2006.
12. Paul RH, Cohen RA, Gilchrist JM. Ratings of subjective mental fatigue relate to cognitive performance in patients with myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* 2002; 9: 243-6.