

Déficit mnésicos y perceptivos en la fibromialgia y la artritis reumatoide

Lola Roldán-Tapia, Rosa Cánovas-López, José Cimadevilla y Matías Valverde

Departamento de Neurociencia y Ciencias de la Salud. Universidad de Almería. Almería. España.

Introducción: El deterioro cognitivo en los pacientes con dolor crónico es hoy día un tema de gran interés clínico, debido a que estas personas con frecuencia se quejan de problemas cognitivos.

Objetivo: Investigar las capacidades de atención, perceptivas y de memoria visuoespacial en los pacientes con dolor crónico en comparación con un grupo control y evaluar si entre estos pacientes hay diferencias, teniendo en cuenta las características de la propia enfermedad y la capacidad de reserva cognitiva.

Material y métodos: Se seleccionó a 2 grupos de pacientes, enfermos de fibromialgia y artritis reumatoide con corta duración de la enfermedad, y se los comparó con un grupo control. Todos los sujetos completaron un protocolo de exploración de memoria visual y espacial, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, visuopercepción, atención y orientación. Para todos ellos se obtuvo una medida de reserva cognitiva.

Resultados: Los pacientes con dolor crónico presentan una peor ejecución cognitiva que los controles. Los pacientes con artritis ejecutan la tarea peor que los de fibromialgia cuando requiere mayor velocidad de procesamiento visuomotor y un déficit en la integración en tareas visuoperceptivas. Los enfermos de fibromialgia obtuvieron peores puntuaciones en las tareas de memoria espacial y orientación.

Conclusiones: Los pacientes aquejados de fibromialgia y artritis tienen déficit aun cuando la cronicidad de la enfermedad sea breve. Dicho déficit parece no explicarse por efectos colaterales de dichas afecciones, ya que los perfiles cognitivos no son similares y aparecen desde el inicio de la enfermedad.

Palabras clave: Alteraciones neuropsicológicas. Artritis reumatoide. Fibromialgia. Memoria. Neuropsicología. Reserva cognitiva.

Cognition and perception deficits in fibromyalgia and rheumatoid arthritis

Introduction: Cognitive disturbance in patients with fibromyalgia and rheumatoid arthritis is today a topic of a great clinical interest, largely due to the fact that these persons often complain about cognitive problems.

Objective: This study is aimed to assess the visuospatial memory, attention and perceptive capacities in chronic pain patients.

Material and methods: Groups were constituted by fibromyalgia patients and rheumatoid arthritis patients, as well as a control group.

All the subjects completed a battery of visual and spatial memory, speed of processing, working memory, attention, orientation and visuoperceptive abilities. A cognitive reserve measurement was obtained.

Results: Results show that chronic pain patients displayed worse cognitive performance than controls. Moreover, arthritis patients execute poorly when compared to the group of fibromyalgia in tasks that demand visuoperceptive integration and visuomotor processing. Patients suffering fibromyalgia obtained worse punctuations than those with arthritis in spatial memory and spatial orientation tasks.

Conclusions: Both groups developed important cognitive deficits, which cannot be explained by the collateral effects of such pathologies, because cognitive profiles are not similar and appear from the beginning of the disease.

Key words: Neuropsychologic alterations. Rheumatoid arthritis. Fibromyalgia. Memory. Neuropsychology. Cognitive reserve.

Parte de este trabajo ha sido financiado por el proyecto SEJ2005-05067/PSIC.

Correspondencia: Dra. L. Roldán Tapia.
Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación II.
Universidad de Almería. Ctra. de Sacramento, s/n.
04120 La Cañada de San Urbano. Almería. España.
Correo electrónico: mdoldan@ual.es

Manuscrito recibido el 15-11-2006 y aceptado el 15-2-2007.

Introducción

En las últimas décadas las enfermedades que cursan con dolor crónico se han revelado como un problema de salud importante en nuestra sociedad. En el año 2001 se dieron a conocer los resultados del proyecto EPISER 2000¹, que mostraron que las enfermedades reumáticas son las enfermedades crónicas más frecuentes en España, pues afectan al 22,6% de la población. La fibromial-

gia (FM) y la artritis reumatoide (AR), junto con la artrosis, son las enfermedades que más afectan la capacidad funcional de los enfermos.

Según el estudio EPISER, la FM es un trastorno muy común que afecta a una cifra entre el 2 y el 4% de la población española. Esto supone, en nuestro país, más de 1 millón de personas enfermas mayores de 18 años, la mayoría de las cuales son mujeres (90%). La AR, por su parte, afecta a 200.000-400.000 españoles, la mayoría mujeres de entre 45 y 55 años.

La exploración de los posibles déficit cognitivos de los pacientes afectados por enfermedades que implican dolor crónico constituye hoy por hoy un campo apenas explorado, pero de enorme interés clínico. Las personas afectadas por estas afecciones informan de problemas relacionados con la atención, la memoria o la concentración y, de hecho, se ha comprobado que ejecutan peor ciertas tareas cognitivas^{2,3}. Por este motivo, en los últimos años se ha llamado la atención sobre el papel que puede estar desempeñando el sistema nervioso central, junto con factores tales como el dolor y la rigidez, como determinantes de los déficit encontrados en pacientes con enfermedades reumáticas. Dick et al⁴ en 2004 compararon a sujetos con fibromialgia, artritis reumatoide y pacientes con dolor reumático con sujetos sin enfermedad ni dolor crónico, y hallaron déficit de atención, sobre todo de atención selectiva y sostenida, y problemas con la memoria de trabajo. Bartolini et al⁵ en 2002 emplearon una muestra constituida solamente por pacientes con AR que fueron expuestas a técnicas de neuroimagen y evaluación neuropsicológica y mostraron alteraciones en procesos visuoespaciales, planificación motriz y flexibilidad mental, lo cual se correlacionaba con alteraciones en el lóbulo frontal y el parietal.

Park et al⁶, en uno de sus estudios, analizaron los déficit de memoria y encontraron diferencias entre los pacientes con FM, un grupo control de la misma edad y otro grupo control de mayor edad. Estos pacientes tenían peores puntuaciones en memoria de trabajo, reconocimiento y recuerdo libre que los del grupo control de la misma edad. Por otro lado, algunos autores como Shur⁷ reconocen la existencia de problemas de memoria en estos pacientes, aunque los atribuyen a los efectos secundarios de la fatiga, la depresión y el dolor.

Una de las posibles variables que podrían explicar esos resultados es la reserva cognitiva, una teoría que ha tomado fuerza en las últimas décadas y se introdujo originalmente como un intento para explicar la relación entre el grado de afección cerebral y su expresión clínica⁸. El modelo activo de la reserva cognitiva afirma que existe un procesamiento sináptico más eficiente de las conexiones cerebrales o un uso alternativo de éstas frente a la progresión de la enfermedad. De esta forma, tanto en personas sanas como en pacientes con daño cerebral, la reserva cognitiva (RC) se puede definir

como la habilidad de un individuo para tratar con el avance de un daño cerebral para minimizar los síntomas⁹. Esto puede estar mediado por un conjunto de habilidades o repertorios o habilidades inherentes como la educación, el cociente intelectual o el estado ocupacional.

Nuestro estudio, por lo tanto, intenta enlazar los resultados de deterioro cognitivo encontrados en trabajos anteriores y la capacidad de reserva de estas pacientes. Para ello, valoramos en primer lugar la presencia de trastornos de atención, visuoperceptivos y de memoria visuoespacial en pacientes con AR y FM. En segundo lugar, tratamos de establecer si hay diferencias en el deterioro cognitivo en función de la afección concreta de dolor que estemos tratando y, por último, intentamos comprobar si la RC podría explicar las diferencias en las habilidades. Este proyecto es parte de un estudio más amplio aún en desarrollo, en el que se conjuga la eficacia de tratamientos alternativos y la relación con las variables cognitivas; en él se está implementando tareas virtuales de memoria espacial en esta población que permitan medir de forma específica el posible déficit.

Pacientes y método

Este estudio contó con una muestra de 45 participantes, todas ellas mujeres, divididas en 3 grupos: 15 pacientes con FM, 15 pacientes con AR y 15 controles. Todas dieron verbalmente su consentimiento informado antes de participar en el estudio, que se realizó siguiendo los principios éticos para la investigación médica de la declaración de Helsinki.

Todos los participantes hablan español como lengua original y tienen una visión y un sentido del oído normales o corregidos a la normalidad. Los criterios de exclusión para todos los participantes incluyeron una historia de trastornos neurológicos, daño cerebral, condiciones médicas que pudieran afectar a la función cognitiva e historial de enfermedad psiquiátrica. Los criterios de inclusión consistieron en el cumplimiento de los criterios diagnósticos para la FM o la AR, tener menos de 60 años y una duración de la enfermedad de entre 0 y 5 años, de tal manera que la cronicidad no fuera muy larga.

Los participantes fueron captados telefónica y verbalmente. La muestra de pacientes se seleccionó a partir de la base de datos de reumatología y de las asociaciones y federaciones de pacientes afectados por estas enfermedades. Una vez que los pacientes se mostraban interesados en participar en la investigación, pasaban por una entrevista con un médico especialista, que se encargaba de seleccionar a los que cumplían los criterios de inclusión en el estudio y los clasificaba en cada uno de los grupos en función de su enfermedad. Todos completaban una entrevista con el reumatólogo, en la que se re-

visaba los años de enfermedad, el tipo de medicación, etcétera.

En el caso de los controles, cuya participación fue voluntaria, se comprobaba la ausencia de cualquiera de los criterios de exclusión señalados.

Evaluación neuropsicológica

Basándonos en los síntomas descritos por los estudios previos para estas enfermedades, la evaluación neuropsicológica consistió en un conjunto de tests que pueden ser sensibles para la medición de las dificultades apuntadas. Los tests individuales fueron agrupados por dominios funcionales¹⁰. Los tests de atención empleados fueron el test Stroop (ST)¹¹, el test de dígitos (DI) del WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale 3)¹² y el test de clave de números (CN) del WAIS¹². El de Stoop fue diseñado para evaluar los efectos de la interferencia en el sujeto. Se emplean puntuaciones escaladas. La interferencia se considera alta a partir de 10. La prueba DI es un subtest de la batería WAIS en su adaptación española; la tarea del sujeto consiste en repetir cadenas de dígitos de longitud creciente en orden directo e inverso a como las lee el examinador. El criterio de normalidad para este grupo es de entre 3 y 7 dígitos (inversos y directos, respectivamente). El subtest de clave de números de la batería WAIS es una prueba de procesamiento visuomotor cuyo rango de normalidad se sitúa entre las puntuaciones escaladas 9 y 12.

La memoria visual se evaluó con el test de reproducción y copia de la figura compleja de Rey (ROFCT)¹³, el 10/36 Spatial Recall Test (10/36 SRT)¹⁴ y el test de reproducción visual (VR) I y II WMS-3 (Wechsler Memory Scale 3)¹⁵.

El ensayo de copia del ROFCT valora la capacidad de organización y planificación de estrategias para la resolución de problemas, así como la capacidad visuoespacial. Posteriormente, se realizan dos ensayos de recuerdo, con el fin de evaluar la capacidad de aprendizaje y recuerdo de material no verbal. Cada uno de estos intentos se puntúa sobre una escala validada que oscila desde un mínimo de 0 a un máximo de 36 puntos. Las puntuaciones se consideran dentro de la normalidad a partir del centil 50. El 10/36 SRT es una prueba diseñada para valorar la curva de aprendizaje espacial y su recuerdo a largo plazo. Ha de producirse una adquisición progresiva del material, alcanzando las 10 posiciones al tercer ensayo. El test de VR se utiliza para la medición de la memoria visual inmediata y a largo plazo, cuyo rango de normalidad se encuentra entre las puntuaciones 9 y 12 de la escala.

Los tests para la medición de las funciones visoespaciales, visuoperceptivas y visuoespaciales fueron la copia de la figura compleja de Rey, el test de reconocimiento de formas de Benton (BVFRT)¹⁶ y el test de

juicio de orientación de líneas de Benton (BJLT)¹⁵. Ambos tests, diseñados por L. Benton, consisten en un juicio perceptivo, en el primer caso de identificación de formas y en el segundo, de ángulos. El rango de normalidad para el primero es de entre 28 y 32 y para el segundo, 29 y 30. Finalmente, la orientación espacial se midió con el Road Map Test¹⁰, en el que se contabilizan el número de giros (un total de 32) indicados correcta e incorrectamente (derecha o izquierda) en un plano.

En el caso de los tests 10/36 SRT, VR I y II, dígitos directos e inversos y Road Map, se obtuvieron y emplearon puntuaciones directas; en los restantes (Stroop, CN, figura de Rey), se obtuvieron puntuaciones típicas o escaladas.

Datos de reserva cerebral

Para medir la RC, se siguieron las directrices de los estudios realizados con anterioridad^{8,9}. Se utilizó la media del subtest de vocabulario del WAIS junto con los años de educación recibidos, y se dividió a los sujetos en grupos de alta o baja reserva.

Procedimiento

Los participantes en este estudio fueron evaluados entre septiembre de 2005 y junio de 2006, en 2 sesiones llevadas a cabo con una separación máxima de 1 semana entre ellas. Las evaluaciones se realizaron en la universidad, en condiciones abiertas y horarios similares. En cada sesión de evaluación se empleó alrededor de 90 min, aunque este tiempo podía variar en función de las capacidades de cada participante en concreto. El orden de las pruebas se mantuvo para todos los participantes. Atendiendo a los objetivos planteados y para darles respuesta, se llevaron a cabo diversos análisis de datos, el primero de ellos referente a la muestra de estudio. Los siguientes, contrastando, por una parte, las medidas de funcionamiento cognitivo en las diferentes enfermedades y, por otra, el efecto de la RC en esa ejecución. La descripción de los sujetos, los datos de la ejecución neuropsicológica y RC y todos los análisis se llevaron a cabo con el software SPSS (versión 12).

Resultados

Características de la muestra

En la tabla 1 se muestran los datos demográficos más relevantes de la muestra junto a los datos clínicos sobre duración de la enfermedad y tratamiento farmacológico

TABLA 1. Descripción de variables clínicas en los grupos experimentales

	Fibromialgia (n = 15)	Artritis (n = 15)	Control (n = 15)	p
Edad, media ± DE	48,5 ± 7,49	41,9 ± 6,79	44,33 ± 5,99	0,080
Vocabulario WAIS	9,7 ± 2,36	9 ± 2,40	10,26 ± 1,48	0,349
Lateralidad (test de Edimburgo)	20,9 ± 1,37	11 ± 0,66	11,46 ± 0,91	0,000 ^a
Cronicidad ^b , media	1,08	1,59	–	0,525
Tratamiento farmacológico ^c	Pregabalina 20% Trazodona [®] 20% Escitalopram 20% Tramadol 20% Ansiolíticos 50%	Metotrexato 40% Anti-TNF 60% Etanercept 20% Calcio 20% Antiinflamatorios 40%		

^aEstadísticamente significativo.

^bExpresada en años de duración de la enfermedad desde el diagnóstico médico.

^cPorcentaje de pacientes; sólo se ha reflejado las de más alta frecuencia.

DE: desviación estándar; TNF: factor de necrosis tumoral; WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale 3.

recibido por los pacientes de ambos grupos, FM y AR, así como los valores de contraste (tabla 2) para las variables relevantes. En este caso, se llevaron a cabo análisis de la variancia (ANOVA), cuyos resultados revelaron que no había diferencias estadísticamente significativas y, por tanto, las muestras eran similares en variables sociodemográficas y clínicas.

Sin embargo, sí hubo diferencias significativas en cuanto a la distribución de los grupos en la variable dominancia manual, con un mayor número de diestros puros en el grupo de FM.

Rendimiento neuropsicológico

Como ya se ha señalado, en primer lugar se llevaron a cabo análisis de la variancia de un factor (ANOVA) para comprobar si había diferencias significativas entre los grupos en cada una de las medidas de la batería neuropsicológica. En la tabla 2 se puede observar las medias, variancias y valores del estadístico F junto a la probabilidad asociada para cada una de las variables. Se puede observar que hay diferencias en las pruebas del SRT 10/36 (ensayo 2, $F = 5,82$; $p = 0,007$; ensayo 3, $F = 6,33$; $p = 0,005$; ensayo a largo plazo, $F = 3,90$; $p = 0,03$). También las hay en la prueba de clave de números ($F = 8,47$; $p = 0,001$), la copia de la figura de Rey ($F = 5,46$; $p = 0,009$), el BVFRT ($F = 8,14$; $p = 0,001$) y el Road Map ($F = 11,92$; $p = 0,01$).

Los análisis post hoc (fig. 1) llevados a cabo mediante la prueba de DMS (diferencia mínima significativa) revelan que los enfermos de FM obtienen puntuaciones medias más bajas en los ensayos del test 10/36 SRT. En los ensayos de aprendizaje, se observan diferencias entre el grupo de controles y los de FM y AR (ensayo 2, SRT controles contra FM, $p = 0,004$; controles contra AR, $p = 0,016$; ensayo 3, controles con-

tra FM, $p = 0,002$; controles contra AR, $p = 0,015$). A largo plazo, se observan peores puntuaciones de las enfermas de FM que en los controles ($p = 0,011$). Algo similar ocurre en el BVFR (FM contra controles, $p = 0,00$; AR contra controles, $p = 0,019$). En este último caso, pese a haber diferencias, los valores medios de los 3 grupos se encuentran dentro del rango de normalidad. En el caso del Road Map, el grupo de FM obtiene peores puntuaciones y, por lo tanto, más errores en la ejecución que el grupo control ($p = 0,003$). Los enfermos de AR obtienen puntuaciones medias más bajas en el subtest de clave de números del WAIS (AR contra controles, $p = 0,002$; AR contra FM, $p = 0,001$) y en la copia de la figura compleja de Rey, cuyas puntuaciones fueron significativamente más bajas que las de los controles y las del grupo de FM (AR contra controles, $p = 0,000$; AR contra FM, $p = 0,001$).

Influencia de la reserva cognitiva

El último análisis trataba de poner de manifiesto la influencia de la (RC) en la ejecución de las pruebas neuropsicológicas. Usando un contraste de medias mediante el estadístico F, se pone de manifiesto que no hay diferencias significativas en las medidas neuropsicológicas aplicadas en los de alta y baja reserva. El análisis mediante técnicas de correlación entre variables arrojó una débil correlación entre la prueba de vocabulario y la prueba de clave de números del WAIS (Pearson = 0,46) con el test de reconocimiento de formas de Benton (Pearson = 0,328) y RV LP (Pearson = 0,43). La variable reserva, sin embargo, sólo se correlaciona significativamente con el recuerdo a largo plazo de la RV, aunque es una correlación débil (Pearson = 0,373).

TABLA 2. Valores descriptivos, contraste y significación estadística para cada una de las pruebas neuropsicológicas usadas

Prueba	Media	DE	F(gl)	p	Prueba	Media	DE	F(gl)	p		
Vocabulario					Rep. visual largo plazo						
Controles	10,27	1,486	F(2,38) = 1,089	0,349	A Controles	6,8	4,523	F(2,38) = 0,909	0,413		
Artritis	9	2,55			Artritis	5,2	4,803				
Fibromialgia	9,73	2,24			Fibromialgia	7,9	4,175				
Clave números					B Controles						
Controles	11,67	2,44	F(2,39) = 8,473	0,001	Artritis	5,27	4,367	F(2,39) = 0,437	0,347		
Artritis	8,3	2,541			Fibromialgia	6,8	3,676				
Fibromialgia	8,09	2,548			C Controles	12,6	6,379			F(2,39) = 0,525	0,597
Dígitos directos					D Controles						
Controles	5,47	0,743	F(2,39) = 7,029	0,003	Artritis	15	2,828	F(2,38) = 0,829	0,446		
Artritis	5,6	1,075			Fibromialgia	13,18	6,926				
Fibromialgia	7,18	1,779			E Controles	13,87	13,287			F(2,39) = 0,492	0,616
Dígitos inversos					E Artritis						
Controles	4	1,134	F(2,39) = 1,199	0,314	Artritis	15,11	9,701	F(2,39) = 0,492	0,616		
Artritis	4	1,491			Fibromialgia	19,64	10,181				
Fibromialgia	4,91	2,212			Artritis	10,27	9,721			F(2,39) = 0,492	0,616
10/36 SRT1					Fibromialgia						
Controles	5,7333	1,53375	F(2,39) = 1,140	0,332	Artritis	9,3	9,464	F(2,39) = 0,492	0,616		
Artritis	5	1,69967			Fibromialgia	6,64	8,686				
Fibromialgia	4,9091	1,3751			Figura de Rey (calidad)						
10/36 SRT2					Controles						
Controles	7,07	2,12	F(2,39) = 5,820	0,007	Artritis	47,6	37,2919	F(2,39) = 11,530	0		
Artritis	5,1	1,663			Fibromialgia	4,2	6,23253				
Fibromialgia	4,73	1,737			Artritis	10,6364	7,44678				
10/36 SRT3					Figura de Rey (tiempo)						
Controles	8,07	1,907	F(2,39) = 6,339	0,005	Controles	67,6667	22,58845	F(1,38) = 51,570	0		
Artritis	5,9	2,025			Artritis	16	0				
Fibromialgia	5,36	2,292			Fibromialgia						
10/36 SRT LP					Figura de Rey (5 min)						
Controles	7,33	2,41	F(2,39) = 3,909	0,03	Controles	30,0667	29,79565	F(2,39) = 2,714	0,081		
Artritis	5,8	1,476			Artritis	11,5	17,70279				
Fibromialgia	5	2,324			Fibromialgia	20,1667	6,05993				
Rep. visual inmediata					Figura de Rey (15 min)						
A Controles	9,67	1,291	F(2,39) = 0,512	0,604	Controles	25,7333	27,82719	F(2,39) = 1,956	0,158		
Artritis	9	1,155			Artritis	10,2	16,21933				
Fibromialgia	9	3			Fibromialgia	18,125	5,90108				
B Controles	9,2	0,862	F(2,39) = 1,092	0,347	Formas Benton (BVFR)						
Artritis	8,8	1,229			Controles	31,4	0,632	F(2,39) = 8,140	0,001		
Fibromialgia	8,55	1,368			Artritis	29,2	2,486				
C Controles	16,2	1,656	Fibromialgia	28	3,098						
Artritis	15,5	2,55	F(2,39) = 1,176	0,321	Líneas Benton (BJL)						
Fibromialgia	16,73	1,191			Controles	25,7333	2,21897	F(2,39) = 1,483	0,242		
D Controles	30,27	3,515			Artritis	20,5	5,93015				
Artritis	28,33	5,59	Fibromialgia	31,1364	24,93801						
Fibromialgia	24,27	8,638	F(2,38) = 3,154	0,056	Road Map						
E Controles	18,53	9,508			Controles	23,4	6,833	F(2,39) = 77,925	0		
Artritis	13,1	8,698			Artritis	24,9	4,771				
Fibromialgia	14	8,741	Fibromialgia	1	0						
Rep. visual inmediata					Stroop interferencia						
A Controles	9,67	1,291	F(2,39) = 0,512	0,604	Controles	0,3867	6,11995	F(2,39) = 1,448	0,25		
Artritis	9	1,155			Artritis	4,491	7,50053				
Fibromialgia	9	3			Fibromialgia	0,2109	6,39564				

DE: desviación estándar; LP: largo plazo; SRT: Spatial Recall Test.

Discusión

En los últimos años, un grupo de estudios ha puesto de manifiesto las posibles alteraciones cognitivas que presentan las enfermas de FM y otras afecciones reumáticas^{3,4,6,17,18}.

Los resultados del presente trabajo apuntan a que las enfermas de FM y AR presentan déficit de memoria a

corto plazo, orientación espacial y percepción de formas. Además, las enfermas de AR presentan también alteraciones en las prácticas visuoperceptivas y la velocidad de procesamiento visuomotor. En el caso de las enfermas de FM, se observa también un marcado déficit de memoria visual a largo plazo. Estos resultados se obtienen seleccionando a pacientes cuya enfermedad tras el diagnóstico no superase los 4 años de duración en el

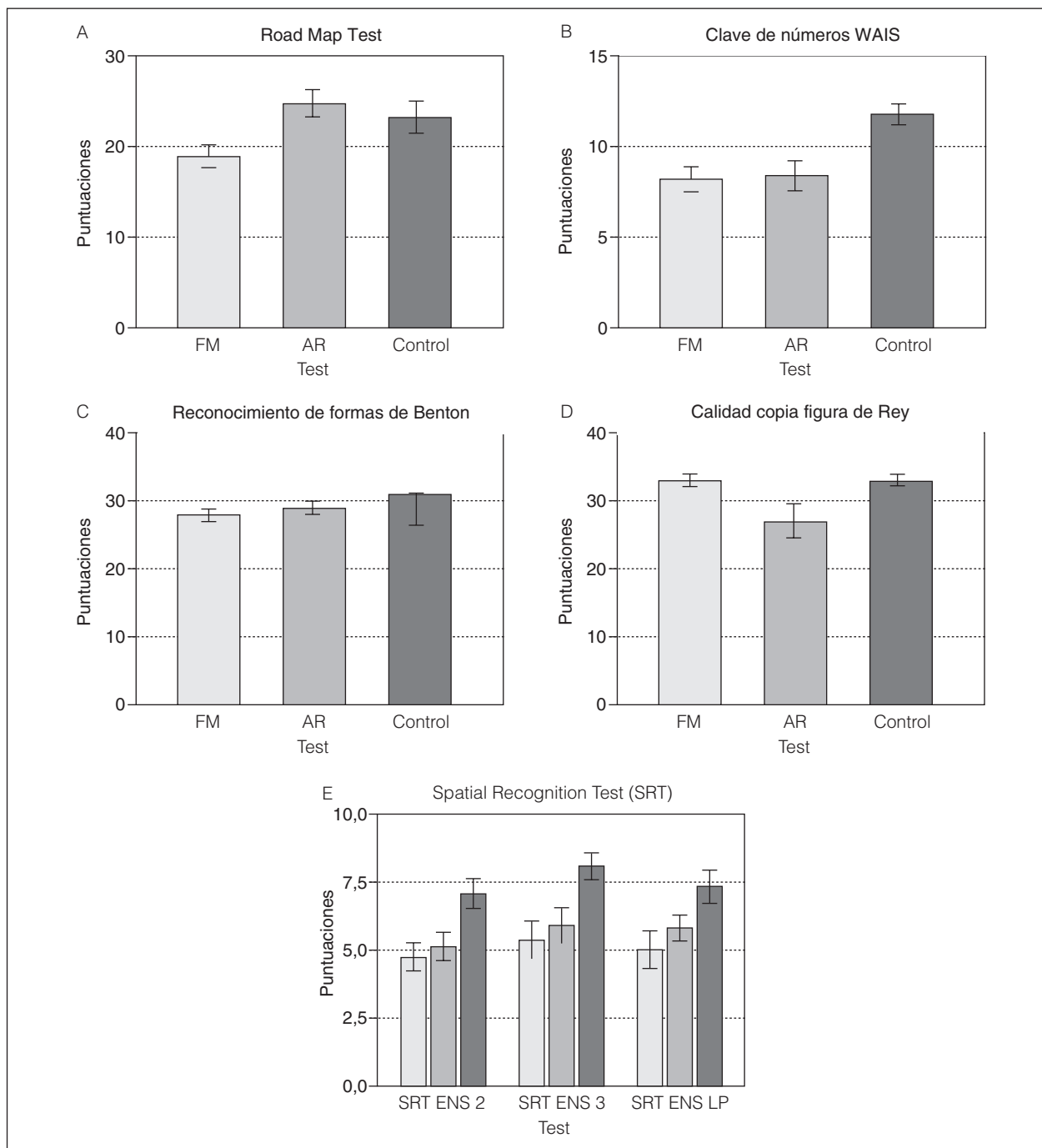


Figura 1. Representación gráfica de las puntuaciones en las pruebas en las que se encuentran diferencias significativas entre los grupos. A: Road Map Test; B: clave de números del WAIS; C: prueba de reconocimiento visual de formas de Benton; D: calidad en la copia de la figura de Rey; E: pruebas de reconocimiento espacial 2, 3 y largo plazo (LP). AR: artritis reumatoide; FM: fibromialgia.

momento de la evaluación; se descartó también a aquellas con alguna afección secundaria concomitante (cardíacas, etc.) y se controló las variables sociodemográficas y el nivel educativo premórbido. Además se igualó la variable sexo.

Si valoramos y contrastamos la literatura anterior en lo que a hallazgos cognitivos se refiere, se hace difícil establecer un análisis comparativo, debido a que hay muy pocos estudios que se hayan centrado en el estudio de la memoria en estas poblaciones, más concretamente en la

memoria visual, la orientación espacial y la integración visuoespacial. Además, en la mayoría de los casos se han centrado casi exclusivamente en enfermos de FM.

Sin embargo, en relación con el déficit hallado en las enfermas de FM, habría que destacar la similitud de nuestros resultados con los de un estudio anterior del grupo de Grisart (2002)¹⁹, que con una tarea de memoria a corto y largo plazo obtienen alteraciones en las enfermas de FM respecto a enfermos con dolor crónico localizado. En ese caso la tarea era de tipo verbal.

Uno de los primeros estudios llevados a cabo con este tipo de población¹⁷ puso de manifiesto alteraciones en los coeficientes generales de memoria relacionándolos con la severidad del dolor y con rasgos de ansiedad en estas pacientes. Más controvertidas son las conclusiones obtenidas en el tema de la atención y la FM. En relación con un estudio reciente publicado por Leavitt et al¹⁸ en 2006, los resultados de la presente investigación indican que no hay alteraciones en las pruebas que miden interferencia, tal y como ellos la obtienen, ni en los de memoria de trabajo, aunque bien es cierto que la muestra de pacientes utilizados en cada uno de los estudios difiere significativamente tanto en la duración de la enfermedad como en la inclusión de la muestra de pacientes con artritis en nuestro caso. Resultados similares a los nuestros, en el caso de las tareas de atención, obtuvieron hace unos años Dick et al⁴ (2002) con muestras muy similares a las del presente estudio, aunque con mayor cronicidad. En el caso del estudio de la memoria visual, un trabajo anterior de Sephton et al³ (2003) puso de manifiesto la relación entre las alteraciones endocrinas en la FM y la memoria visual inmediata y a largo plazo. Dicho estudio adolecía de grupo control, con lo que no se pudo contrastar esos resultados. En cualquier caso, pusieron de manifiesto la independencia de estas alteraciones con el estado depresivo de los pacientes, resultado puesto de manifiesto también anteriormente^{4,6}. Esta conclusión tampoco es unánime; datos provenientes del trabajo de Shur⁷ (2003) pusieron de manifiesto que las alteraciones en memoria y en la velocidad de procesamiento visuomotor desaparecían una vez que se controlaba la fatiga, el dolor y la depresión.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo con las enfermas de AR se encuentran en consonancia con los obtenidos en el estudio de Bartolini et al⁵ (2006) en relación con el déficit visuoespacial hallado. En su caso, además, sin relación con la duración de la enfermedad. Es más, los hallazgos de neuroimagen de ese grupo apuntan a una posible desconexión en la sustancia blanca subcortical entre el lóbulo frontal y el parietal. Resultados que bien podrían explicar el enlentecimiento visuomotor obtenido en nuestro estudio.

Quizá uno de los problemas a la hora de extraer resultados y conclusiones en este tipo de estudios sea la heterogeneidad de las variables que afectan a este tipo de enfermedades e influyen en gran medida en la selección

de la muestra de estudio y las características asociadas a ellas (farmacología, cronicidad, alteraciones del estado de ánimo, complicaciones clínicas secundarias).

Respecto al papel de la reserva cognitiva y contrariamente a las conclusiones de la mayoría de los estudios en diferentes afecciones^{8,9,20,21}, los resultados de este estudio indican, a priori, la ausencia de efecto de la reserva en la ejecución de los sujetos. Las razones pueden ser varias, entre ellas haber seleccionado una muestra con una capacidad de reserva bastante similar (recuérdese que la variable reserva se construye, entre otras cosas, a partir de la puntuación en la prueba de vocabulario, en la que hay poca variación entre sujetos) o incluso el tamaño de la muestra, reducido para realizar contrastes entre grupos y los diferentes niveles de reserva. Tal vez la medida de la reserva no sea la idónea para la población española. En cualquier caso, éstos no dejan de ser problemas metodológicos. Quizá no aparecen diferencias porque no existen en ese aspecto y con ese tipo de pruebas (perceptivas, orientación, etc.). Lo que parece indudable es la existencia de dicha capacidad, la de reserva, demostrada en multitud de artículos de las últimas 2 décadas (para revisión Stern 2002, 2003, 2006).

En resumen, los resultados del presente estudio ponen de manifiesto dos hallazgos importantes: el primero de ellos es que ambas enfermedades, pese a compartir la característica de dolor crónico y aspectos vinculados (bajo estado de ánimo, cansancio, etc.), no presentan el mismo perfil neuropsicológico. Segundo, si esto es así, claramente, en algún aspecto las alteraciones cognitivas no se deben a un efecto secundario de estas afecciones, sino que están relacionadas con la propia enfermedad, desde el comienzo.

La literatura existente sobre el papel de los fármacos en la génesis del déficit cognitivo ha encontrado una posible relación entre déficit cognitivos y medicamentos en el caso de la FM. La pregabalina (Lyrica[®]) produce reacciones adversas en el área cognitiva: alteraciones de la atención, agitación psicomotriz, alteraciones de la memoria, confusión mental, dificultades de expresión oral, etc. No obstante, sus efectos en las funciones cognitivas son mínimos y menos notables que los observados con las benzodiazepinas²²⁻²⁶. Además, las funciones visuoespaciales, en concreto, no parecen afectarse. En lo referente a la trazodona (Deprax[®]), el análisis de la función cognitiva no produjo resultados estadísticamente significativos. Se registró una variedad de efectos adversos (sobre todo en la atención), sin diferencias significativas entre la trazodona y el placebo. Es más, los resultados han demostrado que el metabolito activo de trazodona (Mcpp) no produce cambios significativos en la ejecución cognitiva²⁷⁻³³. Los antidepresivos como el citalopram (Cipraxel[®], Esertia[®] o Prisdal[®], Seropram[®]) no producen declive cognitivo significativo hasta al menos los 9 meses de uso. Los tratamientos para la depresión con este medicamento en poblaciones

de mujeres de mediana edad han demostrado mejorar el estado de ánimo y la eficacia cognitiva en la atención compleja, el recuerdo a corto y largo plazo de información visual y la flexibilidad cognitiva. Dosis bajas de citalopram resultan útiles para el tratamiento de los déficits de memoria y las alteraciones de conciencia³⁴⁻³⁹. Este mismo efecto se produce con el tramadol (Adolonta®, Dolodol®, Zytram®, Zaldir®, Pontalsic®, Dolpar®)⁴⁰⁻⁴². Dentro del grupo de los ansiolíticos, uno de los más empleados es el bromazepam (Lexatin®), cuyos efectos en los procesos cognitivos no son aparentes. En este grupo de fármacos, los resultados en la función cognitiva son más contradictorios, pero en dosis crónicas, en la mayoría de los casos, producen alteraciones en la formación de la memoria y somnolencia⁴³⁻⁵⁸. En el caso de la artritis hay ausencia de relación entre déficit cognitivos y medicación, salvo que se utilice tramadol, ansiolíticos y/o antidepresivos. Aunque los hallazgos no hablan de la relación específica entre el tratamiento farmacológico y el déficit visuoespacial y visuoperceptivo y la orientación espacial, es importante tomar en consideración el tipo de medicación y su cronicidad para futuros estudios.

Desde el punto de vista de la neuropsicología, explicar la causa, el mecanismo o el origen del déficit cognitivo aún es complicado. Se ha barajado la posibilidad de que las alteraciones del estado de ánimo podrían explicar los hallazgos de las alteraciones en la memoria y en la atención, pero sería bastante anómalo explicar los resultados en las áreas visuoespacial y visuoperceptiva hallados hasta la fecha. Es más, ¿por qué los pacientes con una duración de la enfermedad mínima también presentan dicho déficit? ¿Por qué el patrón es diferente entre las enfermas de FM y las de AR, si en ambos casos estamos refiriéndonos a enfermedades que implican fatiga y abatimiento?

También se baraja la relación con el estrés postraumático, aunque en el caso de este trastorno no hay un patrón claro. Los estudios se han centrado más bien en la memoria de trabajo⁵⁹ y los resultados no parecen ser compatibles con los encontrados en estas enfermas hasta la fecha⁶⁰⁻⁶².

Mejoras progresivas en nuestro estudio, como son el aumento del número de pacientes, la valoración de escalas de dolor y depresión y el desarrollo de técnicas de valoración de la memoria más específicas y discriminantes, posiblemente contribuyan a desarrollar una línea de estudio: la implicación de los procesos perceptivos y la orientación visuoespacial, que junto con el conjunto de datos obtenidos hasta la fecha ponen de manifiesto la disfunción del sistema nervioso central en estas enfermedades crónicas.

Como conclusión y a la vista de los resultados obtenidos en los diferentes estudios, parece que no hay un patrón específico y claro de la alteración cognitiva que acompañe a estas afecciones. Aunque es cierto, tam-

bién, que todos los estudios revelan al menos un déficit relacionado con diferentes procesos de memoria. En el caso de la atención, los resultados son más controvertidos. Los estudios con pacientes de AR son escasos, aunque nuestros datos y los de trabajos anteriores señalan ciertas similitudes en el déficit visuoconstructivo.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER: Prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población española. Madrid: Merck, Sharp & Dohme; 2001.
2. Glass JM, Park DC, Minear M, Crofford LJ. Memory beliefs and function in fibromyalgia patients. *J Psychosom Res.* 2005;58:263-9.
3. Septon SE, Studts JL, Hoover K, Weissbecker I, Lynch G, Ho I, et al. Biological and psychological factors associated with memory function in fibromyalgia syndrome. *Health Psychol.* 2003;6:592-7.
4. Dick B, Eccleston C, Crombez G. Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis and musculoskeletal pain patients. *Arthritis Rheum.* 2002;47:639-44.
5. Bartolini M, Candela M, Brugni M, Catena L, Mari F, Pomponio G, et al. Are behaviour and motor performances of rheumatoid arthritis patients influenced by subclinical cognitive impairments? A clinical and neuroimaging study. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:491-7.
6. Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2125-33.
7. Shur J. Neuropsychological impairment in fibromyalgia. Relation to depression, fatigue and pain. *J Psychosom Res.* 2003;55:321-9.
8. Stern Y. The concept of cognitive reserve: A catalyst for research. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003;25:589-93.
9. Sanchez JL, Rodríguez M, Carro J. Influence of cognitive reserve on neuropsychologic functioning in Alzheimer's disease type sporadic in subject of spanish nationality. *Neuropsychol Behav Neurol.* 2002;15:113-22.
10. Lezak MD. Neuropsychological assesment. 3.ª ed. New York: Oxford University Press; 1995.
11. Golden CJ. Test de Colores y Palabras (Stroop). Madrid: TEA; 1994.
12. Wechsler D. Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos. Madrid: TEA; 1993.
13. Rey A. Test de copia y reproducción de memoria de figuras geométricas complejas. Madrid: TEA; 1997.
14. Achiron A, Polliack M, Rao SM, Barak Y, Lavie M, Appelboin N, et al. Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:744-9.
15. Wechsler D. Escala de memoria de Wechsler-III (WMS-III). Madrid: TEA; 2004.
16. Benton AL, Sivan AB, HamsherKD, Varney NR, Otfried S. Contribution to Neuropsychological assesment. 2.ª ed. New York: Oxford University Press; 1994.
17. Grace GM, Nielson WR, Hopkins M, Berg MA. Concentration and memory deficits in patients with fibromyalgia syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1999;4:477-87.
18. Leavitt F, Katz RS. Distraction as a key determinant of impaired memory in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2006;33:127-32.
19. Grisart J, Van der Linden M, Masquelier E. Controlled Processes and automaticity in memory functioning in fibromyalgia patients: Relation with emotional distress and hypervigilance. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2002;8:994-1009.
20. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006;20 Suppl 2:S69-74.
21. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve: implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004;4:374-80.
22. Ciesielski AS, Samson S, Steinhoff BJ. Neuropsychological and psychiatric impact of add-on titration of pregabalin versus levetiracetam: a comparative short-term study. *Epilepsy Behav.* 2006;9:424-31.
23. Hindmarch I, Trick L, Ridout F. A double-blind, placebo- and positive-internal-controlled (alprazolam) investigation of the cognitive and psychomotor profile of pregabalin in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;183:133-43.
24. Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. *Lancet Neurol.* 2004;3:618-21.

25. Montgomery SA. Pregabalin for the treatment of generalised anxiety disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7:2139-54.
26. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin 1008-105 Study Group. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1264-73.
27. Munizza C, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1703-13.
28. Martinon-Torres G, Fioravanti M, Grimley EJ. Trazodone for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;18(4):CD004990.
29. Lennkh C, Fischer P, Kufferle B, Kasper S. Occurrence of trazodone-induced delirium. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998;13:225-8.
30. Silverstone PH, Rue JE, Franklin M, Hallis K, Camplin G, Laver D, et al. The effects of administration of mCPP on psychological, cognitive, cardiovascular, hormonal and MHPG measurements in human volunteers. *Int Clin Psychopharmacol*. 1994;9:173-8.
31. Knegtering H, Eijck M, Huijsman A. Effects of antidepressants on cognitive functioning of elderly patients. A review. *Drugs Aging*. 1994;5:192-9.
32. Amado-Boccaro I, Gougoulis N, Poirier-Littre MF, Galinowski A, Loo H. Effects of antidepressants on cognitive functions. Review of the literature. *Encephale*. 1994;20:65-77.
33. Martínón-Torres G, Fioravanti M, Grimley Evans J. Trazodona para la agitación en la demencia (Revisión Cochrane traducida). De La Biblioteca Cochrane Plus, número 4, 2006. Oxford: Update Software Ltd.
34. Caballero J, Hitchcock M, Beversdorf D, Scharre D, Nahata M. Long-term effects of antidepressants on cognition in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31:593-8.
35. Simis S, Nitirini R. Cognitive improvement after treatment of depressive symptoms in the acute phase of stroke. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64:412-7.
36. Wroolie TE, Williams KE, Keller J, Zappert LN, Shelton SD, Kenna HA, et al. Mood and neuropsychological changes in women with midlife depression treated with escitalopram. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:361-6.
37. Rose EJ, Simonotto E, Spencer EP, Ebmeier KP. The effects of escitalopram on working memory and brain activity in healthy adults during performance of the n-back task. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;185:339-47.
38. Egashira N, Matsumoto Y, Mishima K, Iwasaki K, Fujioka M, Matsushita M, et al. Low dose citalopram reverses memory impairment and electroconvulsive shock-induced immobilization. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006;83:161-7.
39. Friedman JI, Ocampo R, Elbaz Z, Parrella M, White L, Bowler S, et al. The effect of citalopram adjunctive treatment added to atypical antipsychotic medications for cognitive performance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25:237-42.
40. Ng KF, Yuen TS, Ng VM. A comparison of postoperative cognitive function and pain relief with fentanyl or tramadol patient-controlled analgesia. *J Clin Anesth*. 2006;18:205-10.
41. Freye E, Levy JV. The effects of tramadol on pain relief, fast EEG-power spectrum and cognitive function in elderly patients with chronic osteoarthritis (OA). *Acute Pain*. 2006;8:55-61.42. Katz WA. Pharmacology and clinical experience with tramadol in osteoarthritis. *Drugs*. 1996;52 Suppl 3:39-47.
43. Puga F, Veiga H, Cagy M, McDowell K, Piedade R, Ribeiro P. Analysis of the influence of bromazepam on cognitive performance through the visual evoked potential (P300). *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63:228-34.
44. Schaffler K, Klausnitzer W. Placebo-controlled study on acute and subchronic effects of buspirone vs bromazepam utilizing psychomotor and cognitive assessments in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry*. 1989;22:26-33.
45. Fontaine R, Mercier P, Beaudry P, Annable L, Chouinard G. Bromazepam and lorazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *Acta Psychiatr Scand*. 1986;74:451-8.
46. Schuck S, Allain H, Gandon JM, Patat A, Millet V, Le Coz F. Effect of bromazepam versus placebo on inhibition and waiting capacity in young women with traits of anxiety. *Fundam Clin Pharmacol*. 1998;12:463-7.
47. Munte TF, Gehde E, Johannes S, Seewald M, Heinze HJ. Effects of alprazolam and bromazepam on visual search and verbal recognition memory in humans: a study with event-related brain potentials. *Neuropsychobiology*. 1996;34:49-56.
48. Bourin M, Auget JL, Colombel MC, Larousse C. Effects of single oral doses of bromazepam, buspirone and clobazam on performance tasks and memory. *Neuropsychobiology*. 1989;22:141-5.
49. Drabant S, Tomlo J, Toth M, Peterfai E, Klebovich I. The cognitive effect of alprazolam in healthy volunteers. *Acta Pharm Hung*. 2006;76:25-31.
50. Uhlenhuth EH, Starcevic V, Qualls C, Antal EJ, Matusz W, Javaid JJ, et al. Abrupt discontinuation of alprazolam and cognitive style in patients with panic disorder: early effects on mood, performance, and vital signs. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:519-23.
51. Pomara N, Facelle TM, Roth AE, Willoughby LM, Greenblatt DJ, Sidtis JJ. Dose-dependent retrograde facilitation of verbal memory in healthy elderly after acute oral lorazepam administration. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;185:487-94.
52. Tiplady B, Bowness E, Stien L, Drummond G. Selective effects of clonidine and temazepam on attention and memory. *J Psychopharmacol*. 2005;19:259-65.
53. Beracochea D. Anterograde and retrograde effects of benzodiazepines on memory. *Sci World J*. 2006;16:1460-5.
54. Takiguchi A, Masuoka T, Yamamoto Y, Mikami A, Kamei C. Potentiation of ethanol in spatial memory deficits induced by some benzodiazepines. *J Pharmacol Sci*. 2006;101:325-8.
55. Reder LM, Oates JM, Thornton ER, Quinlan JJ, Kaufer A, Sauer J. Drug-induced amnesia hurts recognition, but only for memories that can be unitized. *Psychol Sci*. 2006;17:562-7.
56. Nogueira AM, Pompeia S, Galduroz JC, Bueno OF. Effects of a benzodiazepine on free recall of semantically related words. *Hum Psychopharmacol*. 2006;21:327-36.
57. Fisher J, Hirshman E, Henthorn T, Arndt J, Passannante A. Midazolam amnesia and short-term/working memory processes. *Conscious Cogn*. 2006;15:54-63.
58. Maruff P, Werth J, Giordani B, Caveney AF, Feltner D, Snyder PJ. A statistical approach for classifying change in cognitive function in individuals following pharmacologic challenge: an example with alprazolam. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;186:7-17.
59. Veltmeyer MD, Clark CR, McFarlane AC, Felmingham KL, Bryant RA, Gordon E. Integrative assessment of brain and cognitive function in post-traumatic stress disorder. *J Integr Neurosci*. 2005;4:145-59.
60. Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder and physical illness: results from clinical and epidemiologic studies. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1032:141-53.
61. Raphael KG, Janal MN, Nayak S. Comorbidity of fibromyalgia and post-traumatic stress disorder symptoms in a community sample of women. *Pain Med*. 2004;5:33-41.
62. Roy-Byrne P, Smith WR, Goldberg J, Afari N, Buchwald D. Post-traumatic stress disorder among patients with chronic pain and chronic fatigue. *Psychol Med*. 2004;34:363-8.