



Estudio de Caso

Eficacia de la rehabilitación cognitiva en un paciente con esclerosis múltiple progresiva primaria

Efficacy of cognitive rehabilitation in a patient with primary progressive multiple sclerosis

Ángel Romero-Martínez^{1*}, Patricia Sariñana-González², Arantxa Cuervo² y Luis Moya-Albiol¹

¹ Departamento de Psicobiología, Facultad de Psicología, Universitat de València, España.

² Neural, Cínicas de Rehabilitación neurológica, València, España.

Resumen

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica que cursa con la desmielinización y la neurodegeneración a nivel del sistema nervioso central. Existen tres tipos de EM en función de la progresión de la enfermedad, pero la mayor parte de los pacientes tienden a presentar déficits cognitivos. Por lo tanto, resulta imprescindible el desarrollo de programas de entrenamiento cognitivos dirigidos a la mejora de estos déficits y, en definitiva, a la mejora de la calidad de vida de estos pacientes. En este sentido, el objetivo principal de este estudio fue la puesta en marcha de un programa de entrenamiento cognitivo dirigido a un paciente con esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) a lo largo de un año. Los resultados pusieron de manifiesto que algunos de los déficits cognitivos que presentó inicialmente el paciente mejoraron tras varios meses de intervención. En este sentido, el paciente presentó notables mejoras en el control inhibitorio y la flexibilidad cognitiva. No obstante, los déficits en la velocidad de procesamiento se mantuvieron constantes a lo largo de toda la intervención. Asimismo, aparecieron otros déficits a lo largo de la intervención que remitieron tras la adecuación de los objetivos de intervención. Por todo ello, nuestro estudio reforzó la importancia de la puesta en marcha de los programas de rehabilitación cognitiva dirigidos a pacientes con enfermedades desmielinizantes para paliar las secuelas cognitivas derivadas de las mismas. Además, es importante que estos programas de entrenamiento cognitivo sean revisados periódicamente para adecuar los objetivos del tratamiento.

Palabras clave: déficits cognitivos, enfermedades desmielinizantes, esclerosis múltiple progresiva primaria, pregabalina, rehabilitación neuropsicológica

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease that involves demyelination and neurodegeneration at the level of the central nervous system. Despite the different characteristics of each of the three types of MS, most patients with this disease present significant cognitive deficits. Therefore, it is essential to develop cognitive training programs to improve these deficits and, ultimately, increase the quality of life of these patients. Thus, the main objective of this study was to implement a one-year cognitive training program with a patient with progressive primary multiple sclerosis (PPMS). The results showed that some of the cognitive deficits the patient initially presented improved after several months of intervention. In this regard, the patient presented noteworthy improvements in inhibitory control and cognitive flexibility. However, deficits in processing speed remained constant throughout the intervention. Likewise, other deficits appeared during the intervention that remitted after adapting the intervention objectives to the patient's needs. Therefore, our study reinforces the importance of implementing cognitive rehabilitation programs for patients with demyelinating diseases to alleviate the cognitive sequelae they produce. In addition, it is important to evaluate these cognitive training programs periodically in order to adapt the objectives and improve the patient's functionality.

Keywords: cognitive deficits, demyelinating diseases, neuropsychological rehabilitation, pregabalin, primary progressive multiple sclerosis

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica que cursa con la desmielinización y la neurodegeneración a nivel del sistema nervioso central (SNC). Esto es, la pérdida progresiva de las vainas de mielina de los axones, así como de las neuronas, debido a una reacción autoinmune exagerada y crónica. Aunque siguen existiendo dudas respecto a la etiología de la misma, durante los últimos años se ha establecido que contribuyen tanto factores genéticos (p. ej. alelo DRB1*15:01), como infecciosos (p. ej. virus de Epstein-Barr), hormonales (p. ej. déficits de vitamina D) y ambientales (p. ej. tabaquismo, exposición a tóxicos, entre otros) (Correale, Gaitán, Ysrailit, & Fiol, 2017; Gouveia et al., 2017; Martínez-Altarriba, Ramos-Campoy, Luna-Calcaño, & Arrieta-Antón, 2015).

Se ha estimado que hay aproximadamente 80-180 casos de EM por cada 100.000 habitantes y que la incidencia es mayor en mujeres que en hombres (Browne y cols., 2014; Pérez-Carmona, Fernández-Jover, y Sempere, 2019). De la misma forma, hay cierto consenso al afirmar que existe una amplia variabilidad en la progresión de la EM. Actualmente se conocen tres tipos de EM en función de la progresión de la enfermedad. En primer lugar, en la mayoría de los pacientes con EM los síntomas aparecen de forma recurrente, seguidos de una recuperación total o parcial. Este tipo se conoce como esclerosis múltiple recurrente-remite (EMRR). Tras un periodo de aproximadamente 10-15 años con EMRR, algunos pacientes suelen desarrollar un empeoramiento progresivo, lo que se conoce como esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS). Por último, aproximadamente un 10% a 15% de los pacientes con EM presentan un deterioro implacable y progresivo desde el inicio, esto se ha conocido como esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP). Sin embargo, cabe poner de manifiesto que los pacientes con

* Correspondencia: Dr. Ángel Romero Martínez. Department of Psychobiology, University of Valencia. Avenida Blasco Ibañez, 21.46010, Valencia (Spain).

Tel. +34- 963864302. Fax +34-963864668. Email: Angel.Romero@uv.es

EMPP pueden llegar a presentar periodos de relativa estabilidad e incluso de cierta mejora (Lublin y Reingold, 1996; Milo y Miller, 2014; Paes, Alvarenga, Vasconcelos, Negreiros, y Landeira-Fernández, 2009).

El deterioro cognitivo en las personas con EM afecta en torno al 40-70% de las mismas (Grzegorski, y Losy, 2017; Kalb y cols., 2018; Korakas, y Tsolaki, 2016). En este sentido, la mayoría de los estudios han señalado que los pacientes con EM suelen presentar, principalmente, alteraciones en la velocidad de procesamiento, la memoria, la atención, en las funciones ejecutivas y en las capacidades visuoespaciales (Gouveia y cols., 2017). Puesto que en las enfermedades desmielinizantes se produce una reducción de la velocidad del impulso nervioso, es lógico concluir que esto implicará el entrecimiento en ciertos procesos cognitivos básicos como la velocidad de procesamiento, la atención o la memoria. A su vez, estos déficits alterarían el funcionamiento de otras habilidades cognitivas más complejas como la capacidad de planificar, ser flexible o tomar decisiones (funciones ejecutivas), puesto que se sustentarían sobre los procesos cognitivos más básicos (Aldrete-Cortez, Duriez-Sotelo, Carrillo-Mora, y Pérez-Zuno, 2013). No obstante, existen diferencias entre los distintos tipos de EM en cuanto al deterioro cognitivo, situándose la EMPP como el tipo con una menor probabilidad de presentarlos, ya que la afectación a nivel de SNC es menor que en los otros tipos (Paes y cols., 2009). A pesar de que esta afirmación ha sido cuestionada, puesto que no solo debe considerarse el tipo de EM en relación con el deterioro cognitivo, sino que otros factores como los hábitos del paciente (p. ej. consumo de alcohol o tabaco, sedentarismo, alimentación, etc.) o la presencia de enfermedades metabólicas, entre otros factores, también afectarían a la aparición y/o la evolución de los déficits cognitivos (Brochet, y Ruet, 2019; Gaudino, Chiaravalloti, DeLuca, y Diamond, 2001).

Los estudios de revisión han señalado que el entrenamiento cognitivo centrado en las habilidades cognitivas con déficits en pacientes con EM suele mejorar dichas capacidades (Chiaravalloti, Genova, y DeLuca, 2015; Lampit y cols., 2019; Mitolo y cols., 2015). De hecho, estos estudios señalaron que las intervenciones pueden llegar a tener una extensión de 2 a 8 meses, con una frecuencia máxima de cinco sesiones por semana y una duración máxima de 45 minutos por sesión. Aun así, un número importante de los estudios que han analizado el efecto del entrenamiento cognitivo en pacientes con EM deben ser considerados como estudios piloto o preliminares, debido a las limitaciones metodológicas de los mismos (p. ej., número de pacientes, ausencia de aleatorización de la muestra, ausencia de doble-ciego, pacientes con tratamientos farmacológicos distintos, etc.) o que se han centrado únicamente en las mejoras del aprendizaje o la memoria (Chiaravalloti y cols., 2015; Mitolo, Venneri, Wilkinson, y Sharrack, 2015; Stuijbergen y cols., 2018). Además, cabe resaltar que la mayor parte de los estudios indicó mejoras en los dominios cognitivos con independencia del tipo de EM (Chiaravalloti y cols., 2015; Lampit y cols., 2019; Mitolo y cols., 2015).

Por todo ello, el principal objetivo de este estudio fue precisamente el de describir las alteraciones cognitivas iniciales de un paciente con EMPP y su evolución tras la puesta en marcha de un programa de rehabilitación cognitiva. Dado que se ha señalado que el entrenamiento cognitivo intensivo tiende a promover mejoras considerables en los distintos dominios cognitivos alterados en los pacientes con EM (Chiaravalloti y cols., 2015; Lampit y cols., 2019; Mitolo y cols., 2015), esperamos que un paciente con EMPP experimente notables mejoras cognitivas tras la puesta en marcha de un programa de rehabilitación especialmente desarrollado para él.

Metodología

Descripción del caso

En el estudio participó un varón de 60 años diagnosticado de EMPP. Dicho paciente fue remitido desde un hospital a la clínica de neurorrehabilitación denominada Inia Neural. Se trataba de un hombre casado, con un hijo adulto. En el momento en el que fue remitido presentaba una incapacidad laboral temporal derivada de una fractura en raquis dorsal. No obstante, antes de la lesión desempeñaba tareas como agente territorial de comercio.

La exploración física reveló que el paciente presentaba bradipsiquia, disfasia (refiere episodios limitados en el tiempo de paresia facial), presentaba una voz hipofónica, disartría leve, alteración sensitiva de los miembros inferiores de predominio distal y frecuente agotamiento físico.

El estudio radiológico reveló que presentaba múltiples lesiones desmielinizantes supra- e infratentoriales sin signos de actividad inflamatoria. De hecho, se apreciaron signos de mielopatía de predominio dorsal con pérdida de volumen del segmento dorsal. Asimismo, presentaba una alteración de la intensidad de señal de forma difusa, aunque no se observaron signos de actividad inflamatoria. Dichas alteraciones se mantuvieron estables a lo largo del

año que duró la intervención. No obstante, el paciente experimentó una neuralgia del trigémino, por lo que los neurólogos decidieron subirle la pregabalina (Lyrica) de 25 mg a 50 mg diarios. Dicho episodio corresponde con la segunda valoración de seguimiento (nueve meses).

Por último, es necesario poner de manifiesto que el paciente describía síntomas depresivos leves. Dichos episodios fueron constantes a lo largo de toda la intervención. Además, tanto su pareja como él, indicaron la presencia de conductas disejecutivas, específicamente, dificultades para adaptarse al medio y generar respuestas alternativas a los problemas, de autocontrol emocional y regulación conductual, de memoria de trabajo, así como para planificar y organizar las actividades de su vida diaria.

Procedimiento

El paciente fue remitido a la clínica Neural, ya que es un centro de neurorrehabilitación especializado en el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con deterioro cognitivo adquirido, así como aquellos con trastornos del neurodesarrollo. Dicho centro ofrece asistencia individualizada desde un enfoque multidisciplinar, es decir, tanto psicológico, como logopédico, fisioterapéutico, ocupacional y médico.

Tras la evaluación inicial y basándonos en la literatura científica previa (Chiaravalloti y cols., 2015; Lampit y cols., 2019; Mitolo y cols., 2015) se estableció que el paciente debía recibir 3 sesiones semanales de rehabilitación cognitiva (45 minutos por sesión) durante un periodo aproximado de un año, con evaluaciones periódicas para analizar la evolución de este. Las sesiones se estructuraron alternando los dominios cognitivos que debía entrenar durante las sesiones (entre 10 y 15 minutos por tarea). Para evitar la fatiga y la disminución del interés por parte del paciente se decidió alternar las pruebas a lo largo de la intervención e incluir material de interés para el paciente (p. ej., centrado en sus aficiones, temas de actualidad, etc.). El material neuropsicológico empleado para la rehabilitación cognitiva consistió en pruebas validadas en estudios de rehabilitación cognitiva (Muñoz-Marrón y cols., 2011), tanto de lápiz y papel como informatizado.

El paciente alternó periodos en los que recibió terapia (10 meses en total) con otros más breves en los que dejó de asistir a la misma por iniciativa propia, bien fuera por corresponder ese mes a un periodo vacacional, como otros sin motivo aparente. De hecho, el paciente recibió dos meses de intervención tras el diagnóstico inicial, seguido de una interrupción de un mes y, posteriormente, reinició la terapia durante cuatro meses consecutivos. Tras este periodo fue realizado el seguimiento de los seis meses. Tras ello decidió suspender voluntariamente el tratamiento durante dos meses. Volvió a asistir tras padecer una neuralgia del trigémino (corresponde al seguimiento de los 9 meses). Tras esa valoración inició el tratamiento dos meses después, manteniéndose el tratamiento constante tras ese periodo durante tres meses. Después lo abandonó por el periodo vacacional (un mes) y tras dicho periodo decidió asistir durante un mes adicional (valoración 15 meses). Finalmente, suspende el tratamiento y no volvió hasta la valoración a los 17 meses.

Los objetivos terapéuticos fijados tras la valoración inicial se enfocaron a: (1) disminuir el entrecimiento de la velocidad de procesamiento y la latencia de respuesta, para poder finalizar en un tiempo adecuado tareas y rutinas; (2) incrementar su rendimiento en ciertas actividades que debe realizar de forma simultánea; (3) optimizar el funcionamiento ejecutivo con el fin de que sea capaz de organizar y planificar, siendo capaz de detectar los errores y de elegir soluciones efectivas a los problemas que le puedan surgir; (4) lograr que el paciente muestre iniciativa por realizar actividades o tareas de la vida diaria, sin que otra persona deba darle instrucciones y pautas para que las desempeñe; (5) mejorar las funciones de cálculos y operaciones matemáticas simples y complejas, con el objetivo de que vuelva a llevar la economía del hogar sin supervisión y sin mostrar fatiga cognitiva. Cabe poner de manifiesto que estos objetivos fueron modificados en función de los resultados de cada una de las valoraciones.

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente accedió de forma voluntaria a participar en la investigación, tras firmar el consentimiento informado, acorde con las normas éticas de investigación con humanos acordados en la Declaración de Helsinki y aprobado por el comité de ética de la Universitat de València (H1348835571691).

Evaluación neuropsicológica

Atención. Para el análisis de las capacidades atencionales se empleó el *Conners Continuous Performance Test-III* (CPT-III) (Conners, 2014). Esta prueba es un test informatizado en el que el usuario debe pulsar la barra espaciadora del teclado del ordenador cada vez que aparezca en la pantalla del ordenador cualquier letra que no sea la X. En este test se considera déficit si el paciente

presenta una puntuación típica superior a 60 (Conners, 2014). Además, para el estudio de la atención alternante, empleamos el test de los senderos (TESEN), siendo la ejecución e interpretación del mismo similar a la del trazo (Portellano y Martínez-Arias, 2014). Esto es, se valora tanto la precisión como la velocidad que presenta el participante. Por lo tanto, es necesario que el paciente sea lo más preciso posible y en el menor tiempo posible.

Velocidad de procesamiento. Para el estudio de la velocidad de procesamiento empleamos la subescala de tiempo en el CPT-III (Conners, 2014), las subescalas de velocidad en el test de los cinco dígitos (Sedó, 2007), la clave de números de la cuarta edición de la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-IV) desarrollada por Wechsler (2012) y el tiempo empleado para la resolución de los problemas en la Torre de Londres (Shallice, 1982). En todos los casos la interpretación de los resultados se basa en el tiempo empleado para resolver las tareas que se plantean. Sin embargo, en el caso de la clave de números se trata de resolver las tareas planteadas en un periodo de tiempo determinado.

Praxias visuoespaciales. Estas fueron evaluadas mediante la copia de la figura compleja de Rey-Osterrieth (Rey, 1997). Al paciente le proporcionamos una hoja en blanco y lápices de colores para que copie la figura que se le presenta. Posteriormente, se retira el modelo de la figura y se le pide que dibuje lo que recuerda de esta. En último lugar, el paciente debe dibujar la misma figura de nuevo, pasados 25-30 minutos. En esta prueba se valora tanto el tiempo que tarda el paciente, como la precisión y las estrategias que emplea para resolverlo.

Memoria. Para el análisis de la capacidad de aprendizaje y memoria de material de tipo verbal fue empleado el test de aprendizaje verbal Española-Complutense (TAVEC; Benedet y Alejandre, 1998), para el visuoespacial fue empleada la figura compleja de Rey-Osterrieth (Rey, 1997). En ambos casos el paciente ha de recordar una lista de palabras presentada en distintas ocasiones, y con cada presentación el participante ha de repetir el número máximo de palabras que recuerde. Mientras que el caso de la figura compleja de Rey-Osterrieth, el paciente debe recordar la figura transcurridos unos minutos desde que finalizó la copia de esta.

Funciones ejecutivas. La memoria de trabajo fue estudiada mediante la escala de letras y números del WAIS-IV (Wechsler, 2012). En dicha prueba el paciente debe repetir varias series de números y letras. De hecho, debe nombrar los números en orden ascendente, y después las letras en orden alfabético.

En el caso del control inhibitorio, empleamos el test de los cinco dígitos (Sedó, 2007) y la torre de Londres (Shallice, 1982). En el primer test, al paciente se le presentan láminas en las que aparecen 50 estímulos distribuidos en cinco columnas con diez filas cada una. Dichos estímulos pueden ser asteriscos o dígitos. El paciente tendrá que leer los estímulos, contarlos, elegir (leer o contar) y alternar la lectura con el conteo. Mientras que en el caso de la torre de Londres al paciente se le presentan unas figuras geométricas de distintos colores que deberá reproducir el modelo que le presente el terapeuta con el menor número de movimientos. Por lo tanto, el paciente deberá resolver el mayor número posible de ejercicios en el menor tiempo posible.

La capacidad de planificación fue evaluada mediante la torre de Londres (Shallice, 1982) y la fluidez verbal mediante el test de fluidez fonémica (Benton y Hamscher, 1976). Por último, la flexibilidad cognitiva fue valorada mediante el CPT-III (Conners, 2014), el test de los cinco dígitos (Sedó, 2007) y el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (De la Cruz, 2001). En todos los casos al paciente se le presentan una serie de problemas que deberá resolver de la forma más eficiente (p. ej. menos movimientos, menos errores perseverativos, etc.).

Razonamiento lógico. Dicha capacidad fue evaluada mediante el test de semejanzas del WAIS-IV (Wechsler, 2012). En dicho subtest el paciente debe abstraer en una única idea lo que tienen en común los dos elementos que se le presentan. Un mayor número de respuestas correctas implica una mayor puntuación.

Análisis de los datos

Para este estudio fueron incluidas las puntuaciones típicas (PT), centiles (PC), escalares (PE) o estándar (Pz) ajustadas por edad y nivel educativo para cada uno de los dominios cognitivos analizados en este estudio. Los resultados se expresaron en PT/PC (50 ± 10); PE (10 ± 3); Pz (0 ± 2). Los datos fueron tratados mediante el software *Microsoft Excel Office 365*.

Resultados

Tras la valoración neuropsicológica inicial del paciente (Tabla 1), concluimos la presencia de alteraciones en la velocidad de procesamiento (se encontraba en un PC inferior a 20 en el Test de los 5 dígitos y en la Torre de Londres; mientras que la ejecución en el CPT-III fue superior a una PT de 60) y en las funciones ejecutivas, en particular, en el control inhibitorio y en la flexibilidad cognitiva (imposibilidad para generar alternativas ante las demandas ambientales y crear estrategias efectivas en la resolución de problemas). En tal respecto, la ejecución en el WCST le situó en una PC inferior a 20. Sin embargo, el paciente se mostró completamente orientado en las tres esferas (espacial, temporal y personal). De la misma forma, no presentó alteraciones a nivel de razonamiento lógico, atención, aprendizaje y memoria verbal y/o visuoespacial. Por lo tanto, los objetivos iniciales de la intervención fueron: disminuir el enlentecimiento de la velocidad de procesamiento y la latencia de respuesta, para poder finalizar en un tiempo adecuado tareas y rutinas de la vida diaria. Este entrenamiento se llevó a cabo mediante actividades con control de tiempo y aplicaciones para Tablet. Asimismo, se pretendió optimizar el funcionamiento ejecutivo con el fin de que el paciente fuese capaz de organizar y planificar tareas del hogar, tales como comprar y almacenar para satisfacer las necesidades diarias, tomar decisiones y monitorizar su conducta, siendo capaz de detectar los errores y de elegir soluciones efectivas a los problemas que le puedan surgir en su vida diaria. El funcionamiento ejecutivo también se entrenó mediante la realización de tareas que implicaron cálculos mentales y manejo de información de forma temporal y simultánea, con tareas en las que debió realizar operaciones matemáticas simples y complejas, así como actividades con manipulación de información, con el objetivo de que el paciente volviese a llevar la economía del hogar sin supervisión y sin mostrar fatiga cognitiva.

Durante la valoración de seguimiento a los 6 meses, el paciente mostró mejoras en el control inhibitorio y en la flexibilidad cognitiva (PC > 50). De hecho, estas mejoras redundaron en su vida cotidiana en una mejora para elaborar planes relacionados con tareas cotidianas, así como secuenciar sus tareas del día a día como son comprar y almacenar para satisfacer las necesidades diarias. De la misma forma, mejoró su capacidad para detectar los errores y de elegir soluciones efectivas a los problemas que le surgen en su vida diaria o en las interacciones interpersonales. No obstante, persistieron los déficits en la velocidad de procesamiento (PC < 20) y aparecieron alteraciones en la fluidez verbal (PC < 30). Por lo tanto, los objetivos fijados durante la evaluación inicial se mantuvieron, con especial énfasis en las tareas dirigidas a incrementar la velocidad de procesamiento y añadiendo tareas dirigidas a la mejora de la fluidez verbal.

Tras la tercera valoración, concluimos que el paciente mostró mejoras en algunas de las pruebas que valoraron la velocidad de procesamiento (pasó del PC 18 a 44 en la Torre de Londres). Además, las ganancias experimentadas durante la primera valoración de seguimiento se mantuvieron durante esta evaluación. No obstante, en este caso el paciente mostró un empeoramiento en la cognición espacial (praxias visuoespaciales) y la fluencia semántica (PC < 20). Por último, cabe mencionar que esta evaluación correspondió al periodo en el que el paciente padeció una neuralgia del trigémino y el neurólogo incrementó la dosis de pregabalina que tomaba el paciente. De hecho, los déficits en esos dominios cognitivos volvieron a sus valores de normalidad en la cuarta valoración, momento en el que llevaba un tiempo prolongado con ese tratamiento. Por lo tanto, cabría suponer que los déficits eran debidos, al menos en parte, a los efectos del fármaco. No obstante, se reforzaron los objetivos del tratamiento mediante tareas que permitieran mejorar la memoria de trabajo.

Por último, el paciente mostró cierta estabilidad durante la penúltima (15 meses) y la última evaluación (17 meses) en el funcionamiento ejecutivo (control inhibitorio, fluidez verbal y flexibilidad cognitiva), pero continuó presentando un enlentecimiento de la velocidad de procesamiento y la aparición de síntomas de apraxia visuoespacial (PC < 30), puesto que el paciente presentó dificultades en la copia de dibujos complejos, mostrando una ejecución enlentecida e identificándose distorsiones espaciales durante el ensamblaje de las figuras. Por todo ello, los objetivos se fijaron en la mejora de la velocidad de procesamiento y las apraxias.

Discusión

La puesta en marcha de un programa de entrenamiento cognitivo dirigido a un paciente con EMPP, puso de manifiesto que algunos de los déficits cognitivos que presentó inicialmente mejoraron tras varios meses de intervención. A este respecto, el paciente presentó notables mejoras en el control

Tabla 1

Valoración neuropsicológica del paciente con esclerosis múltiple progresiva primaria

Función cognitiva		Resultados neuropsicológicos					
		Pruebas/Escalas	Valoraciones neuropsicológicas				
			Inicial	Seguimientos			
			6 meses	9 meses	15 meses	17 meses	
Atención	Selectiva	CPT-III Detectabilidad	PT 49	PT 39	PT 50	PT 43	PT 42
		CPT-III Omisiones	PT 49	PT 39	PT 52	*PT64	*PT68
	Sostenida	CPT-III Variabilidad	PT 57	PT 45	PT 55	PT 57	PT 47
		CPT-III Error Estandar	PT 57	PT 55	PT 58	PT 58	PT 54
		TESEN Precisión (senderos 3/4)	PC 70	PC 70	PC 40	PC 75	PC 75
Velocidad de procesamiento		CPT-III Tiempo	*PT 61	*PT 62	*PT 65	PT 58	*PT61
		Test 5 dígitos Velocidad de lectura	*PC 4	*PC 5	*PC 5	*PC 5	*PC15
		Test 5 dígitos Velocidad conteo	*PC 10	*PC 1	*PC <1	*PC 5	*PC 5
		WAIS-IV Clave de números	PE 10	PE 11	*PE 4	PE 11	PE 11
		Torre Londres Tiempo Total	*PC 18	*PC 18	PC 44	PC 40	PC 54
		Torre Londres Violación del tiempo	*PC 17	*PC 6	PC 73	*PC17	*PC36
Praxias visuoconstructivas		Figura Rey Copia	PC 72-81	PC 72-81	*PC 7-12	PC 57-68	*PC 19-28
Memoria y Aprendizaje	Auditivo-verbal	Inmediata	Pz 1	Pz 2	Pz 2	Pz 2	Pz 2
		TAVEC A corto plazo	Pz1	Pz 2	Pz 1	Pz 1	Pz 1
		TAVEC A largo plazo	Pz 2	Pz 1	Pz 1	Pz 1	Pz 1
		TAVEC Reconocimiento	Pz 1	Pz 1	Pz 1	Pz 1	Pz 1
	Visual	Figura Rey Inmediata	PC 72-81	PC 82-89	PC 69-79	PC 44-56	PC 41-59
Figura Rey Diferida		PC 72-81	PC 72-81	PC 72-81	PC 72-81	*PC 19-28	
Funciones Ejecutivas	Memoria Trabajo	WAIS-IV Letras y números	PE 12	PE 13	PE 10	PE 10	PE 10
		CPT-III Comisiones	PT 45	PT 40	PT 49	PT 44	PT 42
	Control inhibitorio	Test 5 dígitos Inhibición	*PC 65	PC 55	PC 55	PC 55	PC 55
		Test 5 dígitos Errores de Elección	PC <85	PC <85	PC <85	PC <85	PC <85
		Torre Londres Tiempo de iniciación	PC 87	PC 86	PC 82	*PC10	PC 92
		Torre Londres violación de la norma	*PC 24	PC 68	PC 68	PC 68	PC 68
		Exclusión de la A (Fluencias)	PD 10	PD 9	PD 11	PD 8	PD 17
	Planificación	Torre Londres Movimientos correctos	PC 72-81	PC 60-71	PC 82-89	PC 41-59	PC 82-89
		Torre Londres Total movimientos	PC 83	PC 88	PC 77	PC 99	PC 91
		Torre Londres Total movimientos	PC 85	PC 49	PC 85	PC 82	PC 95
	Fluidez verbal	PMR Fluencias fonéticas	PC 41-71	PC 41-81	PC 41-71	PC 41-81	PC 41-94
		PMR Fluencias semánticas	PC 60-71	*PC 19-28	*PC 19-28	PC 60-71	PC 41-59
	Flexibilidad	CPT-III Perseveraciones	PT 53	PT 42	PT 42	PT 42	PT 42
		Test 5 dígitos Flexibilidad	*PC 30	*PC 10	PC 70	*PC 25	*PC 30
		Test 5 dígitos Errores de alternancia	PC <85	PC <85	PC <85	PC <85	PC <85
WCST Errores		*PC 9	*PC39	PC73	PC73	PC73	
WCST Respuestas perseverativas		*PC 18	PC55	PC77	PC77	PC77	
WCST Categorías completas	PC>16	PC>16	PC>16	PC>16	PC>16		
Razonamiento lógico		Semejanzas	PE 12	PE 12	PE 12	PE 12	PE 13

inhibitorio y la flexibilidad cognitiva. No obstante, a pesar de presentar ligeras mejoras en el enlentecimiento de la velocidad de procesamiento, esta se mantuvo alterada a lo largo de toda la intervención. Por último, cabe mencionar que el entrenamiento cognitivo incorporó nuevas tareas dirigidas a la mejora de la memoria de trabajo, la cognición espacial y la fluidez verbal, debido a las alteraciones que desarrolló el paciente a lo largo de la intervención. En tal sentido, cabe resaltar que el paciente mostró mejoras significativas tras la implementación del programa de entrenamiento adecuando los objetivos de intervención en función de las necesidades del paciente.

En primer lugar, el objetivo principal de este estudio fue el de describir las alteraciones cognitivas de un paciente con EMPP y el desarrollo y la implementación de un programa de rehabilitación cognitiva en función de las necesidades terapéuticas de un paciente con EMPP. En este sentido, basándonos en la literatura científica previa (Chiaravalloti y cols., 2015; Mitolo y cols., 2015; Stuifbergen y cols., 2018), hipotetizamos que el paciente experimentaría mejoras tras varios meses de intervención. De hecho, elaboramos un programa de rehabilitación con una frecuencia de tres veces por semana durante un periodo aproximado de un año, con una duración de 45 minutos por sesión. Este programa se elaboró en base a las características de los estudios empíricos que han resultado más beneficiosos para los pacientes con EM (Chiaravalloti y cols., 2015; Mitolo y cols., 2015; Stuifbergen y cols.,

2018). Aunque a diferencia de estos estudios, nuestro programa se adaptaba a las necesidades del paciente, en otras palabras, dadas las características de la EMPP fue necesario adaptar los objetivos de intervención en función de la evolución de la enfermedad.

Respecto a los cambios en los déficits cognitivos del paciente con EMPP, las mejoras se manifestaron durante los primeros seis meses de intervención, tal y como se ha señalado en la literatura científica previa (Chiaravalloti y cols., 2015; Mitolo y cols., 2015; Stuifbergen y cols., 2018). A lo largo de toda la intervención se fueron incorporando nuevas tareas en función de las necesidades terapéuticas del paciente. Teniendo en cuenta las características de la EMPP (p. ej., aparición de síntomas como la neuralgia del trigémino, incorporación de nueva medicación psiquiátrica, interacción entre fármacos con efectos sobre la cognición, aparición de síntomas psiquiátricos como la depresión, etc.) resulta necesario llevar a cabo este tipo de intervención, es decir, la incorporación de distintas tareas (p. ej., pruebas de lápiz y papel o aplicaciones de ordenador) dirigidas a otros dominios cognitivos (p. ej., memoria de trabajo, fluidez verbal, praxias visuoconstructivas, etc.) y/o el incremento de tareas dirigidas a un dominio cognitivo concreto refractario al tratamiento, como la velocidad de procesamiento. No obstante, cabe poner de manifiesto que el paciente mejoró en algunas de las escalas que valoraban la velocidad de procesamiento (WAIS-IV clave de números o en la subescala

tiempo total de la Torre de Londres), pero no en todas. Por ejemplo, el paciente no mejoró en la prueba de los cinco dígitos o en la torre de Londres, específicamente, en la subescala de la violación del tiempo. Esto puede ser debido a que en la cantidad de información que se maneja en las dos últimas pruebas es mayor que en la escala de velocidad de procesamiento.

Consideramos importante resaltar el hecho de las oscilaciones en los déficits cognitivos que presentó el paciente a lo largo de la intervención. Por ejemplo, las alteraciones en la velocidad de procesamiento y la flexibilidad cognitiva estuvieron presentes desde el principio, pero tras la segunda valoración aparecieron alteraciones en la fluidez verbal y las praxias visuoespaciales. Si bien es cierto que los dos estudios radiológicos (antes y después de la intervención) no detectaron un progreso significativo de la enfermedad durante ese periodo, la aparición de la neuralgia del trigémino implicó el incremento de la dosis de pregabalina, un fármaco antiepiléptico. Dicho fármaco se ha relacionado con la aparición de alteraciones cognitivas en los pacientes que lo consumen (Eddy, Rickards, y Cavanna, 2011). Aun así, cabe mencionar que los efectos secundarios de muchos psicofármacos se producen durante las primeras etapas del tratamiento y que remiten transcurrido un tiempo. Asimismo, es probable que la remisión del dolor tras el tratamiento también contribuyera al cambio que experimentó el paciente. Por último, es importante poner de manifiesto que el paciente también presentaba cierta sintomatología depresiva, aspecto que puede incidir de forma importante en el funcionamiento cognitivo del mismo (Arnett, Cadden, Roman, y Gut, 2018; Barwick, y Arnett, 2011; Oreja-Guevara, Blanco, Ruiz, Pérez, Meca-Lallana, y Ramió-Torrentà, 2019).

A pesar de la importancia del estudio y de los resultados, resulta imprescindible considerar las limitaciones de este. La primera y la más importante es la inherente al diseño experimental. En este sentido, la generalización de los resultados es muy baja, puesto que solo contamos con un paciente. Además, debido al bajo control sobre el paciente, es muy probable que estén interfiriendo otras variables no contempladas en el estudio. De la misma forma, es importante ahondar en las limitaciones de las pruebas cognitivas como el sesgo del aprendizaje, es decir, al administrar en distintas ocasiones las mismas pruebas es probable que el paciente haya aprendido algunas de las pautas o de los ejercicios. Esto interferiría con la interpretación de los resultados, ya que no estaría demostrando de forma exacta una mejora en el paciente, sino que las mejoras en los resultados podrían ser el resultado del aprendizaje de los patrones que subyacen a la misma. En este respecto, dado que el objetivo del estudio estaba claro desde el principio, intentamos ofrecer la mínima cantidad de información respecto a las soluciones de cada una de las tareas. En tercer lugar, es importante tener en cuenta que el paciente alternó los periodos de tratamiento con otros en los que lo abandonó, lo que probablemente interfirió en la efectividad de la rehabilitación. Este hecho podría repercutir en los efectos de la intervención, puesto que muchas veces el paciente volvió tras la aparición de nuevos síntomas de la enfermedad y un agravamiento de los déficits. Por último, no se controló si el paciente fuera del ámbito terapéutico realizaba ejercicios terapéuticos de forma autónoma, como se le recomendaba, o se limitaba única y exclusivamente a trabajar en el centro de rehabilitación cognitiva.

Para concluir, nuestro estudio reforzó la importancia de la puesta en marcha de los programas de rehabilitación cognitiva dirigidos a pacientes con enfermedades desmielinizantes para paliar las secuelas cognitivas derivadas de la EMPP y de su tratamiento farmacológico. Asimismo, es importante que estos programas de entrenamiento cognitivo sean evaluados periódicamente (en este caso, cada 3 meses) para adecuar los objetivos y mejorar la funcionalidad del paciente. Todo ello repercutirá en la mejora de la calidad de vida del paciente, ya que los cambios cognitivos redundarán en su vida diaria.

Agradecimientos

La puesta en marcha de este estudio ha sido parcialmente posible gracias a la financiación de las subvenciones para estancias de personal investigador doctor en empresas de la Comunitat Valenciana (AEST/2018/038 y AEST/2019/015).

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Aldrete-Cortez, V. R., Duriez-Sotelo, E., Carrillo-Mora, P. y Pérez-Zuno, J. A. (2013). Correlation between demyelinating lesions and executive function decline in a sample of Mexican patients with multiple sclerosis. *Neurología*, 28(7), 394-399. doi: 10.1016/j.nrl.2012.10.005.
- Arnett, P. A., Cadden, M., Roman, C. y Gut, E. (2018). Cognition and depression in multiple sclerosis. In J. DeLuca y B. M. Sandroff (Eds.), *Cognition and behavior in multiple sclerosis* (p. 89-111). Washington, DC, US: American Psychological Association.
- Barwick, F. H. y Arnett, P. A. (2011). Relationship between global cognitive decline and depressive symptoms in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 25(2), 193-209. doi: 10.1080/13854046.2010.538435.
- Benedet, M. J., y Alejandre, M. Á. (1998). *TAVEC: test de aprendizaje verbal España-Complutense*. Madrid: TEA Ediciones.
- Benton, A. L. y Hamsher, K. D. S. (1976). *Multilingual aphasia examination*. Iowa City: University of Iowa.
- Brochet, B. y Ruet, A. (2019). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis with Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes. *Frontiers in Neurology*, 10, 261. doi: 10.3389/fneur.2019.00261
- Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C., Tremlett, H., Baker, C., Taylor, B. V. y Thompson, A. J. (2014). Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, 83(11), 1022-1024. doi: 10.1212/WNL.0000000000000768
- Chiaravalloti, N. D., Genova, H. M. y DeLuca, J. (2015). Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: the role of plasticity. *Frontiers in Neurology*, 6, 67. doi: 10.3389/fneur.2015.00067
- Conners, K. (2014). *The Conners' Continuous Performance Test 3rd Edition*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems Incorporated.
- Correale, J., Gaitán, M. I., Ysraelit, M. C., y Fioli, M. P. (2017). Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*, 140(3), 527-546. doi: 10.1093/brain/aww258.
- De la Cruz, M. (2001). *Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin. Manual (2da Edición)*. Madrid: Ediciones TEA.
- Eddy, C. M., Rickards, H. E., y Cavanna, A. E. (2011). The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 4(6), 385-407. doi: 10.1177/1756285611417920
- Gaudino, E. A., Chiaravalloti, N. D., DeLuca, J. y Diamond, B. J. (2001). A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 14(1), 32-44.
- Gouveia, A., Dias, S. P., Santos, T., Rocha, H., Coelho, C. R., Ruano, L. ... y Batista, S. (2017). Cognitive impairment and magnetic resonance imaging correlates in primary progressive multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 136(2), 109-115. doi: 10.1111/ane.12702.
- Grzegorski, T., y Losy, J. (2017). Cognitive impairment in multiple sclerosis—a review of current knowledge and recent research. *Reviews in the Neurosciences*, 28(8), 845-860. doi: 10.1515/revneuro-2017-0011.
- Kalb, R., Beier, M., Benedict, R. H., Charvet, L., Costello, K., Feinstein, A. ... y Kostich, L. (2018). Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(13), 1665-1680. doi: 10.1177/1352458518803785.
- Korakas, N. y Tsolaki, M. (2016). Cognitive impairment in multiple sclerosis: a review of neuropsychological assessments. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 29(2), 55-67. doi: 10.1097/WNN.0000000000000097.
- Lampit, A., Heine, J., Finke, C., Barnett, M. H., Valenzuela, M., Wolf, A. ... y Hill, N. T. (2019). Computerized Cognitive Training in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 33(9), 695-706. doi: 10.1177/1545968319860490.
- Lublin, F. D., y Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, 46(4), 907-911. doi: 10.1212/wnl.46.4.907.
- Martínez-Altarriba, M. C., Ramos-Campoy, O., Luna-Calcaño, I. M. y Arrieta-Antón, E. (2015). Revisión de la Esclerosis Múltiple (1). A propósito de un caso. *SEMERGEN-Medicina de Familia*, 41(5), 261-265. doi: 10.1016/j.semerg.2014.07.009
- Milo, R. y Miller, A. (2014). Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmunity reviews*, 13(4-5), 518-524. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.012.
- Mitolo, M., Venneri, A., Wilkinson, I. D., y Sharrack, B. (2015). Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: a systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*, 354(1-2), 1-9. doi: 10.1016/j.jns.2015.05.004.

- Muñoz-Marrón, E. Blázquez-Alisente, J. Galpasoro-Izaguirre, N. González-Rodríguez, B., Lubrini, G., Periañez-Morales, J.A., Ríos-Lago, M., Sánchez-Cubillo, I., Tirapu-Ustárroz, J. y Zulaica-Cardoso, A. (2011). *Estimulación cognitiva y rehabilitación neuropsicológica*. Barcelona: Editorial UOC.
- Oreja-Guevara, C., Blanco, T. A., Ruiz, L. B., Pérez, M. Á. H., Meca-Lallana, V. y Ramió-Torrentà, L. (2019). Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 10, 581. doi: 10.3389/fneur.2019.00581
- Paes, R. A., Alvarenga, R. M. P., Vasconcelos, C. C. F., Negreiros, M. A., y Landeira-Fernández, J. (2009). Neuropsicología de la esclerosis múltiple primaria progresiva. *Revista Neurología*, 49(7), 343-8.
- Pérez-Carmona, N., Fernández-Jover, E. y Sempere, A. P. (2019). Epidemiology of multiple sclerosis in Spain. *Revista de Neurología*, 69(1), 32.
- Portellano, J. A., y Martínez Arias, R. T. (2014). *Test de los senderos*. Madrid: TEA Ediciones.
- Rey, A. (1997). *Test de Copia de una figura compleja. Manual. Adaptación española*. Madrid: TEA Ediciones.
- Sedó, M. A. (2007). *FDT: test de los cinco dígitos*. Madrid: TEA Ediciones.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences*, 298(1089), 199-209. doi: 10.1098/rstb.1982.0082
- Stuifbergen, A. K., Becker, H., Perez, F., Morrison, J., Brown, A., Kullberg, V. y Zhang, W. (2018). Computer-assisted cognitive rehabilitation in persons with multiple sclerosis: Results of a multi-site randomized controlled trial with six months follow-up. *Disability and Health Journal*, 11(3), 427-434. doi: 10.1016/j.dhjo.2018.02.001.
- Wechsler, D. (2012). *WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. Manual de aplicación y corrección*. Madrid: Pearson Educación.