

# PROJECTE EM-LINE!: PROGRAMA DE REHABILITACIÓN COGNITIVA PARA PACIENTES AFECTADOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

**Jordi Gich Fullà**

Per citar o enllaçar aquest document:

Para citar o enlazar este documento:

Use this url to cite or link to this publication:

<http://hdl.handle.net/10803/362662>

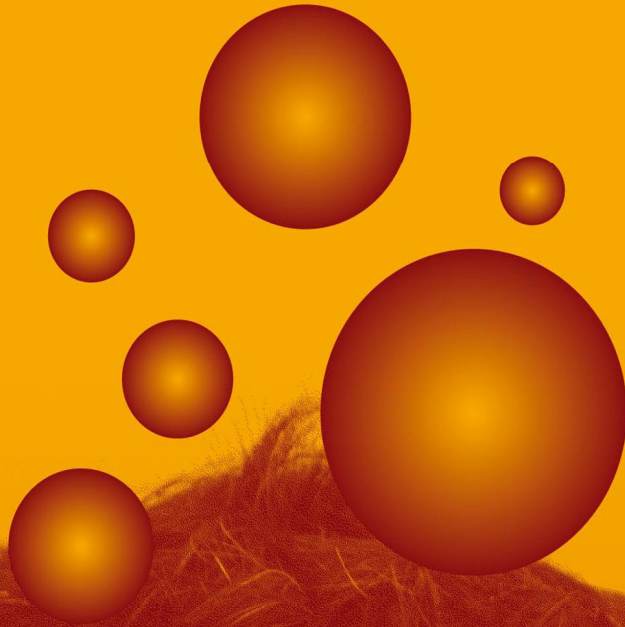
**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat de Girona



Tesis Doctoral

Projecte *EM-Line!*: Programa de rehabilitación cognitiva para pacientes afectados de esclerosis múltiple

Jordi Gich Fullà

2013





Universitat de Girona

## TESIS DOCTORAL

# **PROJECTE EM-LINE!: PROGRAMA DE REHABILITACIÓ COGNITIVA PARA PACIENTES AFECTADOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

**JORDI GICH FULLÀ**

2013

Programa de doctorat en Ciències Socials, de l'Educació  
i de la Salut

Dirigida por:

Dr. XAVIER MONTALBAN GAIRÍN

Dra. YOLANDA SILVA BLAS

Tutora

Dra. Maria Aymerich Andreu

Memòria presentada per optar al títol de doctor per la Universitat de Girona





# ÍNDICE GENERAL

Agradecimientos .....	10
Abreviaturas .....	13
Índice de figuras y tablas .....	15
Resumen/Resum/Abstract .....	17
<b>i. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>20</b>
<b>1. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>24</b>
1.1. Esclerosis Múltiple .....	25
1.2. Neuropsicología de la Esclerosis Múltiple.....	28
1.2.1. Deterioro cognitivo .....	28
1.2.2. Detección del deterioro cognitivo .....	32
1.2.3. Evolución del deterioro cognitivo .....	36
1.2.4. Tratamiento farmacológico de la EM y deterioro cognitivo .....	40
1.3. Estrategias de rehabilitación cognitiva .....	46
1.4. Programas de rehabilitación cognitiva utilizados en la Esclerosis Múltiple ....	48
1.4.1. Aixtent® .....	48
1.4.2. Rehacom® .....	49
1.4.3. Soft Tools® .....	49
1.4.4. Gexpert®, Copia® y Euglia® .....	50
1.4.5. VILAT-G 1.0® .....	51
1.4.6. Procog-SEP® .....	51
1.4.7. Mindfit-Cognifit® .....	52
1.4.8. Brain-Gym® .....	52
1.4.9. BrainStim® .....	52
1.5. Estudios de Rehabilitación Cognitiva en la Esclerosis Múltiple.....	56
1.5.1. Estudios publicados antes del 2008 y con nivel de evidencia evaluado.....	57
1.5.1.1. Estudios de rehabilitación de la atención .....	57
1.5.1.2. Estudios de rehabilitación de las funciones ejecutivas .....	58

1.5.1.3. Estudios de rehabilitación de la memoria .....	58
Estudios de clase I .....	58
Estudios de clase II .....	59
Estudios de clase III .....	60
1.5.1.4. Estudios de rehabilitación general .....	61
1.5.1.5. Recomendaciones .....	61
1.5.2. Estudios publicados después del 2008 y sin nivel de evidencia evaluado.....	62
1.5.2.1. Estudios de rehabilitación de la atención .....	62
1.5.2.2. Estudios de rehabilitación de funciones ejecutivas .....	62
1.5.2.3. Estudios de rehabilitación de la memoria .....	63
1.5.2.4. Estudios de rehabilitación general .....	64
1.5.3. Estudios que pueden prestarse a la confusión.....	66
<b>2.- HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>69</b>
2.1. Hipótesis .....	70
2.2. Justificación .....	71
2.2.1. Detección de la necesidad clínica .....	71
2.2.2. Realidad y rehabilitación cognitiva en Catalunya/España: vacío en el tratamiento cognitivo .....	71
2.2.3. Características de los pacientes afectados de EM .....	72
2.2.4. Ventajas e inconvenientes de la utilización de los programas de rehabilitación cognitiva actuales .....	72
2.2.5. Aportaciones de la neuroimagen al conocimiento de la neuroplasticidad cerebral en los pacientes con EM e implicaciones en la rehabilitación cognitiva .....	73
2.2.6. Que es el “Proyecto EM- <i>line!</i> ”? .....	74
2.3. Justificación del diseño seleccionado para demostrar la eficacia del “Proyecto EM- <i>line!</i> ” .....	76
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>77</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>79</b>
4.1. Desarrollo del programa .....	80
4.2. Características básicas del material desarrollado .....	80
4.3. Profesionales implicados en la elaboración del material .....	81

4.4. Eficacia del “Projecte EM- <i>line</i> !”: Diseño del estudio piloto .....	84
4.4.1. Objetivo del estudio .....	84
4.4.2. Material y métodos .....	84
4.4.2.1. Metodología .....	84
4.4.2.2. Pacientes .....	85
4.4.2.3. Criterios de inclusión .....	85
4.4.2.4. Criterios de exclusión .....	85
4.4.2.5. Exploraciones clínicas .....	85
4.4.2.6. Criterios para la asignación del grado de deterioro cognitivo.	87
4.4.2.7. Aleatorización estratificada de la muestra de estudio .....	87
4.4.2.8. Grupos de Rehabilitación Cognitiva .....	87
4.4.2.9. Adherencia al tratamiento .....	88
4.4.3. Análisis estadístico .....	88
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>91</b>
5.1. Resultados del Projecte EM- <i>line</i> ! .....	92
5.1.1. Material escrito (lápiz y papel) .....	92
Problemas matemáticos .....	92
Gente de Mente.....	92
Enigmarius.....	93
Verbalia .....	93
Sopa de letras/cruzadas .....	94
Matemágia .....	94
5.1.2. Material manipulativo .....	96
Estructuro .....	96
Volúmenes a construir .....	96
Kruur .....	96
Papiroflexia .....	96
Juegos bimanuales .....	97
Tangram .....	97
Calendario .....	97
Soma 4 .....	97
Lanzadera espacial .....	97
Solitaire Hoppers .....	98
Tangram 5.....	98
5.1.3. Material informático .....	99

Juegos Informáticos .....	99
Juegos de cálculo y lógica .....	99
Juegos de memoria .....	102
Juegos de lenguaje .....	103
Juegos de orientación espacial.....	104
Juegos de velocidad de procesamiento (reacción) .....	104
Habitaciones virtuales .....	105
Salas virtuales maravillas del mundo .....	105
Salas virtuales historia moderna del cine .....	106
Salas virtuales museo Thyssen-Bornemisza .....	106
Juegos de Working Memory .....	108
5.2. Resultados del estudio piloto .....	109
5.2.1. Descripción de la muestra .....	109
5.2.2. Análisis de la función cognitiva .....	113
5.2.2.1. Análisis descriptivo .....	113
5.2.2.2. Análisis inferencial .....	114
5.2.3. Análisis de la ansiedad-depresión y de la calidad de vida .....	124
5.2.3.1. Análisis descriptivo .....	124
5.2.3.2. Análisis inferencial .....	130
5.2.4. Valoración de los pacientes .....	132
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>133</b>
6.1. Discusión de la metodología del estudio piloto .....	137
6.2. Discusión de resultados del estudio piloto .....	138
6.2.1. Cognitivos .....	138
6.2.2. Ansiedad-depresión .....	140
6.2.3. Calidad de vida .....	141
6.2.4. Adherencia .....	141
6.3. Limitaciones del estudio .....	142
<b>7. CONCLUSIÓN .....</b>	<b>144</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>147</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>159</b>
Anexo 1: Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) .....	160

Anexo 2: Carta de convocatoria para la reunión y hoja informativa del “Projecte EM- <i>line!</i> ” para los pacientes y familiares .....	161
Anexo 3: Solicitud de participación en el “Projecte EM- <i>line!</i> ” .....	163
Anexo 4: Consentimiento informado .....	164
Anexo 5: Descripción de las pruebas neuropsicológicas utilizadas en la valoración cognitiva del “Projecte EM- <i>line!</i> ” .....	165
Anexo 6: Registro de adherencia .....	168
Anexo 7: Ejemplos del material (de lápiz y papel, manipulativo y informático) del material desarrollado para el “Projecte EM- <i>line!</i> ” .....	169
Anexo 8: Difusión científica del programa de rehabilitación cognitiva, reconocimientos y noticias relacionadas con el “Projecte EM- <i>line!</i> ” publicadas en prensa .....	209
Anexo 9: Declaración de conflicto de intereses.....	214

## AGRADECIMIENTOS

---

Hace tiempo que el trabajo esta terminado. He dejado para el final este apartado y no sé por donde empezar!... Desde el momento en que empezamos este proyecto hasta la lectura de esta Tesis, han pasado más de 8 años. No sé por donde empezar a dar las gracias.

El "Projecte EM-line!" ha sido creado en la Unitat de Neuroimmunologia i Esclerosi Múltiple de l'Hospital Dr. Josep Trueta de Girona. El hecho de que hayamos sido capaces de desarrollar este proyecto en el contexto hospitalario se debe principalmente a 4 personas: David Genís, Antoni Dávalos, Joaquín Serena y Lluís Ramió. Cada uno de vosotros os merecéis un explícito reconocimiento:

Estimat David, gràcies per creure en mi des del primer moment, gràcies per escollir-me i pensar que estava capacitat per poder treballar en el vostre servei, gràcies per instruir-nos tant a nivell científic com humà, gràcies per ensenyar-nos que les coses a vegades no son el que semblen, gràcies per ensenyar-nos a parlar i sobretot a callar i gràcies per compartir tot el que saps. Gràcies de tot cor.

Gracias Dr. Dávalos por la implicación y contundencia que mostraste en un momento difícil para ti. Gracias Dr. Serena por la capacidad de heredar compromisos adquiridos y por la facilidad de trabajo que has mostrado durante todos estos años.

Gràcies Lluís! Tinc la impressió que amb aquest projecte hem crescut professional i personalment, gràcies per deixar-me l'espai necessari per poder-lo desenvolupar, gràcies per tot el recolzament (a tots els nivells), però més enllà de tot això, estic orgullós de la confiança i l'amistat i que hem anat forjant durant aquests anys.

A tots els companys del servei per començar el dia amb una rialla. Gràcies Albert!. A la Gloria i a la Pepi, veritables puntals del bon funcionament de tot el servei.

Andy, many thanks for your patience, for your strength, and for your talent as a English teacher. Without a shadow of a doubt, you are the best teacher that we could have. Thanks a lot!

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todas esas personas que de forma desinteresada han colaborado en este proyecto. Desde los becarios de la facultad de informática, a los matemáticos del grupo Estalmat, a todos los colaboradores que han desarrollado el material para la rehabilitación, y a los psicólogos que han trabajado día a día en la rehabilitación cognitiva de los pacientes con Esclerosis Múltiple. Sin vuestra ayuda no hubiera sido posible. No obstante, de todos ellos, quisiera destacar dos



colaboradores que han sido entrañables: Agustín Fonseca y Albert Violant. Gracias a los dos. Sin vuestras ideas, vuestra implicación en el proyecto y vuestro arte, este proyecto no hubiera sido lo que es. Gracias de todo corazón. Gracias también por ser capaces de crear sinergias positivas entre distintos profesionales para desarrollar ideas que de forma independiente hubiera sido imposible de realizar.

Durante los primeros años que estuvimos creando y/o adaptando material, hubo un momento crítico para el proyecto. Teníamos mucho material escrito y manipulativo, pero no teníamos casi nada de informático. Como caída del cielo, tuvimos una celestina que nos puso en contacto con Rafa García y Jordi Freixenet. Gracias Yolanda, tu colaboración en este proyecto va mucho más allá de asumir su dirección. En este proyecto, nunca un gesto tan insignificante ha tenido una consecuencia tan positiva.

Quisiera agradecer a Rafa García y Jordi Freixenet del Institut d'Aplicacions i Informàtica de la Universitat de Girona su colaboración y de manera implícita, la lección que nos habéis enseñado de profesionalidad en la gestión, la capacidad de generar proyectos y a la vez, de obtener recursos. Vuestra capacidad de visión (nunca mejor dicho...) empresarial y de rapidez en la toma de decisiones nos dejó perplejos a la vez que nos reforzó en que posiblemente estábamos en buena línea, y más con vosotros.

Gracias Xavier por aceptar la dirección de esta Tesis. No ha sido fácil, es cierto... pero ha valido la pena. Eres el mejor director que podía tener esta Tesis. Gràcies.

A la Dra. Maria Aymerich per acceptar amb il·lusió aquest repte d'última hora. Gràcies Maria. A en Xavier Núñez, per l'inestimable ajuda en l'anàlisi estadístic.

A todos los compañeros del IdibGi por toda la gestión relacionada con el EM-line! y sobretodo a los consejos del Dr. Barberà en el último periodo de este trabajo.

Este proyecto no hubiera sido posible sin la colaboración económica de las principales industrias farmacéuticas que están implicadas en el tratamiento de la EM. A todos vosotros, gracias.

A todos los pacientes que colaboraron en el desarrollo del estudio piloto: muchas gracias. Espero de todo corazón que el cambio de perspectiva que implica este proyecto y lo que se ha generado en él, os pueda ser útil.

Per tots els meus amics, que malgrat no tenir una influència directe en el resultat, el seu suport incondicional m'ha ajudat a veure les coses des d'un altre punt de vista....Joan Ignasi, Sergi, Johnny, Santi, Albert, Jordi, Ricky, Joan i Judith (i els vostres fills Jordina, Queralt i Eduald), als Jordi's, a l'Oriol i a les "nenes" (Marta i Ester).

Als meus pares Josep i Teresa. Gràcies pares! Aquest èxit és vostre!

Al meu germà Mia, la meva cunyada Tània i el meu nebot Adrià i als meus cosins en Tià i la Toñi. Quina tranquil·litat saber que sempre esteu aquí!

A tots els que no hi son, però que segueixen aquí presents. Especialment per tu àvia Cari, per créixer al teu costat, pels valors inculcats i per esperonar-me a estudiar!. T'estimo.

Gràcies Eva, de tot cor i per tot.

Para ti So! aunque el que defienda la Tesis sea yo, sabes más de esta Tesis que yo mismo!. Gràcies So! Sense tú, tampoc hagués estat possible. Saps del que parlo....

Pels meus fills, en Joan i en Marc, veritables punts d'inflexió a la meua vida. Per tu Joan, que sense proposar-t'ho m'has ensenyat a entendre el que és realment important a la vida. Per tu Marc, que en el moment que escric aquestes línies, encara no et coneixem, que sàpigues que t'esperem amb molta il·lusió i que malgrat que encara no et puguem acaronar, fa molt temps que estàs entre nosaltres. Us estimo fills.

A tots, de nou... gràcies.

## ABREVIATURAS

---

AVD	Actividades de la Vida Diaria
BNT	Boston Naming Test
BRB-N	Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test
CLTR	Consistent Long Term Retrieval
COWA	Controlled Oral Word Association Test
CVLT	California Verbal Learning Test
DE	Desviación Estándar
DIR	Double Inversion Recovery
EC	Ensayo Clínico
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EM	Esclerosis Múltiple
EMPP	Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva
EMRR	Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente
EMSP	Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva
FAS	Fluencia verbal fonética (F, A y S).
FEM	Fundació Esclerosi Múltiple
FST	The Faces Symbol Test
HADS	Hospital Anxiety Depression Scale
HD	Hospital de Día
INF	Interferon
INF $\beta$	Interferon beta
MACFIMS	Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MMSE	Mini Mental State Examination

MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MSIS-29	Multiple Sclerosis Impact Scale
MSNQ	Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Task
PASAT-2	Paced Auditory Serial Addition Task con intervalos de 2 segundos cada estímulo
PASAT-3	Paced Auditory Serial Addition Task con intervalos de 3 segundos cada estímulo
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMNf	Resonancia Magnética Nuclear funcional
RR	Remitente Recurrente
SC	Subcutáneo
SCA	Síndrome Clínicamente Aislado
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SNC	Sistema Nervioso Central
SRA	Síndrome Radiológico Aislado
SRT	Selective Reminding Test
TMT-A	Trail Making Test versión A
TMT-B	Trail Making Test versión B
WAIS-III	Wechsler Adult Intelligence Scale 3th edition
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WLG	Word List Generation
10/36 SPART	Spatial Recall Test

## INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

### FIGURAS

Figura 1: Evolución del deterioro cognitivo según el estudio longitudinal de 10 años seguimiento de Amato y cols., (2001).....	37
Figura 2: Porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo al inicio de la enfermedad y a los 5 años de seguimiento (Reuter y cols., 2010) .....	38
Figura 3: Evolución de la discapacidad en la EM, y periodos de vacío de tratamiento cognitivo detectados y el objetivo principal del “Proyecto EM-line!” ....	75
Figura 4: Diagrama de participación de pacientes en el estudio .....	109

### TABLAS

Tabla 1: Pruebas neuropsicológicas incluidas en la BRB-N y en la MACFIMS y funciones cognitivas que valoran.....	35
Tabla 2: Estudios que valoran el efecto del tratamiento farmacológico en el deterioro cognitivo.....	44
Tabla 3: Principales programas de rehabilitación cognitiva utilizados en la Esclerosis Múltiple.....	54
Tabla 4: Niveles de evidencia (O’Brien y cols., 2008).....	56
Tabla 5: Resumen de las características principales de los estudios de RHB cognitiva en pacientes con Esclerosis Múltiple .....	67
Tabla 6: Funciones cognitivas exploradas por los tests utilizados.....	86
Tabla 7: Horarios de los grupos de rehabilitación y pacientes asignados a cada grupo en función del grado de deterioro cognitivo.....	87
Tabla 8: Características demográficas y basales de la muestra .....	110
Tabla 9: Tratamiento farmacológico al inicio del estudio.....	111
Tabla 10: Tratamiento farmacológico al final del estudio.....	112
Tabla 11: Puntuaciones obtenidas en los tests neuropsicológicos.....	113
Tabla 12: Análisis de la covarianza de la diferencia de los tratamientos.....	115
Tabla 13: Análisis de la covarianza intragrupos (respecto el valor basal para cada grupo de tratamiento) .....	116
Tabla 14: Porcentaje de pacientes que empeora o mejora/estabilidad en cada uno de los tests cognitivos.....	118

Tabla 15: Porcentaje de pacientes que mejora en los tests de memoria.....	120
Tabla 16: Análisis estratificado por el grado de deterioro cognitivo basal.....	121
Tabla 17: Análisis estratificado de la adherencia al tratamiento (punto de corte 80%).....	123
Tabla 18: Análisis descriptivo escala HADS: Ansiedad.....	124
Tabla 19: Análisis descriptivo escala HADS: Depresión.....	125
Tabla 20: Análisis descriptivo escala HADS: Total.....	125
Tabla 21: EuroQol-5D: general.....	126
Tabla 22: EuroQol-5D: movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas.....	126
Tabla 23: Resultados escala EuroQol-5D: dolor/malestar.....	127
Tabla 24: Resultados escala EuroQol-5D: ansiedad/depresión.....	127
Tabla 25: Resultados escala EuroQol-5D: EAV- valoración estado de salud (puntuación 0-100) .....	128
Tabla 26: MSIS-29: Escala de impacto de la EM.....	129
Tabla 27: Análisis de la covarianza intergrupos de las escalas de ansiedad-depresión y calidad de vida.....	130
Tabla 28: Análisis de la covarianza intragrupos de las escalas de ansiedad-depresión y calidad de vida .....	131
Tabla 29: Valoración de los pacientes del grupo <i>Em-line!</i> .....	132

## RESUMEN

La Esclerosis Múltiple es la enfermedad neurológica crónica más frecuente entre los adultos jóvenes. Las manifestaciones clínicas son alteraciones motoras, sensitivas, cerebelosas y cognitivas. Evoluciona con un alto grado de discapacidad física y cognitiva (2/3 de los pacientes han dejado el trabajo y no tienen ninguna ocupación con remuneración a los 15 años del inicio de la enfermedad por problemas cognitivos). La afectación cognitiva se caracteriza por una síndrome disejectiva, trastornos de memoria, del lenguaje y enlentecimiento cerebral.

El “Proyecto EM-line!” surgió de la necesidad clínica y asistencial de dar un tratamiento efectivo a los problemas cognitivos ya que se observó un vacío en el tratamiento cognitivo, sobretodo en el inicio de la enfermedad. Por este motivo, el objetivo del “Proyecto EM-line!” es:

- Proporcionar un material de rehabilitación cognitiva gratuito para poder realizar en casa desde el inicio de la enfermedad, sin interferir en las actividades profesionales de los pacientes.

Un equipo multidisciplinar formado por informáticos, matemáticos, psicólogos y lingüistas principalmente, elaboró y/o adaptó el material del “Proyecto EM-line!”. Se diseñaron y probaron tres tipos de materiales: verbal, manipulativo y informático.

Con una muestra de 43 pacientes que participaron voluntariamente, se realizó un estudio prospectivo de intervención, randomizado y simple ciego de 26 semanas de duración. Los resultados del análisis de varianza mostró que los pacientes del grupo experimental mejoraron en 6 de los 18 test analizados. Concretamente mejoraron en memoria visual (aprendizaje y memoria a largo plazo), funciones ejecutivas (memoria de trabajo y acceso al léxico), atención, velocidad de procesamiento y capacidad de denominación.

Los resultados obtenidos en este estudio piloto sugieren que el material desarrollado en el “Proyecto EM-line!” es un material efectivo para mejorar el trastorno cognitivo que presentan los pacientes con Esclerosis Múltiple.



## RESUM

L'Esclerosi Múltiple és la malaltia neurològica crònica més freqüent entre els adults joves. Les manifestacions clíniques són alteracions motores, sensibles, cerebel·loses i cognitives. Evoluciona amb un alt nivell de discapacitat física i cognitiva (2/3 dels pacients han deixat la feina i no tenen cap treball remunerat al cap de 15 anys de l'inici de la malaltia per problemes cognitius). L'afectació cognitiva es caracteritza per síndrome disexecutiva, trastorns de memòria i del llenguatge i enlentiment cerebral.

El "Projecte *EM-line!*" va néixer de la necessitat clínica i assistencial de donar un tractament efectiu als problemes cognitius ates que es va detectar un buit en el tractament cognitiu, sobretot al inici de la malaltia. Per aquest motiu, l'objectiu principal del "Projecte *EM-line!*" és:

- Proporcionar material de rehabilitació cognitiva gratuït per fer a casa des de l'inici de la malaltia, sense interferir en les activitats professionals dels pacients.

Un equip multidisciplinari format per informàtics, matemàtics, psicòlegs i lingüistes principalment, va elaborar i/o adaptar el material del "Projecte *EM-line!*". S'han dissenyat i testat tres tipus de materials: verbal, manipulatiu i informàtic.

Amb una mostra de 43 pacients que es van apuntar voluntàriament, es va realitzar un estudi prospectiu d'intervenció, randomitzat i simple cec de 26 setmanes de duració. Els resultats de l'anàlisi de varianza mostra que els pacients del grup experimental milloren en 6 dels 18 proves efectuades. Concretament milloren en memòria visual (aprenentatge i memòria llarg termini), funcions executives (memòria de treball i accés al lèxic), atenció, velocitat de processament i capacitat de denominació.

Els resultats obtinguts en aquest estudi pilot suggereixen que el material desenvolupat en el "Projecte *EM-line!*" és un material efectiu per millorar el trastorn cognitiu que presenten els pacients amb esclerosi múltiple.

## **ABSTRACT**

Multiple sclerosis is the most frequent chronic neurological disease in young adults. The clinical manifestations are motor, sensitive, cerebellar and cognitive alterations. It evolves with a high degree of physical and cognitive disability (2/3 of patients have left their jobs and do not have any remunerated work fifteen years after the onset of the disease due to cognitive difficulties). The cognitive affectation is characterized by dysexecutive syndrome, memory and language disorders and slow processing speed. The “EM-line! Project” has its origins in the need to provide effective treatment for cognitive problems given that a gap in cognitive treatment was detected, especially at the onset of the disease. For this reason, the main objective of the “EM-line! Project” was:

- To supply free cognitive rehabilitation materials that do not interfere in the professional activity of the patients for use at home from the onset of the disease.

A multidisciplinary team consisting of software engineers, mathematicians, psychologists and linguists developed and adapted material for the “EM-line! Project”. Three types of materials, verbal, manipulative and computer-based, were designed and tested.

43 voluntarily patients participated in a 26 week prospective, randomized, single-blind intervention study. The results of the variance analysis show that the patients of the experimental group improved in 6 out of the 18 tests undertaken. Patients were found to improve specifically in the areas of visual memory (learning and long term memory), executive functions (working memory and access to vocabulary), attention, processing speed, and naming ability.

The results obtained in this pilot study suggest that the material developed in the “EM-line! Project” is effective in improving cognitive disorder in multiple sclerosis patients.

## ***i. INTRODUCCIÓN***

## **I INTRODUCCIÓN**

La Esclerosis Múltiple (EM) es la enfermedad neurológica desmielinizante principal causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes, y evoluciona con discapacidad física y cognitiva. Su prevalencia es alta, pudiendo afectar hasta a 100 de cada 100.000 habitantes (Otero y cols., 2012; Fernández y cols., 2012). El curso clínico de la enfermedad es variable (en brotes, o con un empeoramiento progresivo más o menos rápido) en función de sus diferentes formas clínicas, siendo las principales manifestaciones clínicas las afectaciones motoras, trastornos visuales, trastornos de la coordinación, alteraciones de la sensibilidad, dolor, fatiga y alteraciones urinarias, intestinales, sexuales, cognitivas y psiquiátricas.

No existen medidas terapéuticas curativas. Actualmente, se dispone de tratamientos farmacológicos sintomáticos (centrados principalmente en la espasticidad, el dolor, las alteraciones urinarias, la fatiga y la depresión) que permiten mejorar la calidad de vida del paciente, y de fármacos que modifican el curso de la enfermedad.

El deterioro cognitivo es uno de los síntomas clave de la enfermedad. Su estudio comenzó en los años 80, y aún en la actualidad es frecuentemente infradiagnosticado. La prevalencia estimada oscila entre un 43% y un 65% de los pacientes (Rao y cols., 2001, Amato y cols., 2001, Benedict y cols., 2006), y puede cursar de forma independiente a la discapacidad física. Sin embargo, tiene gran impacto sobre la calidad de vida del paciente: limita su actividad laboral y social, entre el 50 y el 80% de los pacientes no trabajan a los 10 años de evolución de la enfermedad, lo que se atribuye principalmente al deterioro cognitivo (Beatty y cols., 1995; Rao y cols., 1991). Las funciones cognitivas con mayor afectación son, la atención (Beatty y cols., 1995), las funciones ejecutivas (Foong y cols., 1997), la velocidad de procesamiento, la memoria (Benedict y cols., 2006), el aprendizaje de nueva información, la recuperación semántica y el razonamiento abstracto (Chiaravalloti y cols., 2008).

La detección del deterioro cognitivo se realiza mediante una exploración neuropsicológica que incluye diferentes tests cognitivos. En la valoración de pacientes con EM los test de cribado más utilizados son: Symbol Digit Modalities Test (SDMT; Smith, 1991), The Faces Symbol Test (FST; Scherer y cols., 2007), Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT; Gronwall, 1977) - prueba de cribado más ampliamente utilizada en la EM- y el Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire

(MNSQ; Benedict y cols., 2003). Además de éstos, se utilizan baterías de tests específicos para pacientes con EM, que presentan una mayor sensibilidad pero son más costosas y requieren personal cualificado para su administración. La de mayor aceptación es la Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N; Rao, 1990).

El patrón de evolución del deterioro cognitivo a lo largo de la enfermedad es variable y de difícil estudio, no existiendo en la actualidad un consenso respecto a éste. Hay estudios que no observan evolución importante a lo largo de los años, pero la mayoría de los datos sugieren que puede presentarse incluso en las fases asintomáticas de la enfermedad, que la evolución es más rápida en los primeros años, pasando después a una fase más lenta de evolución y que el deterioro cognitivo inicial es un factor de riesgo para un mayor deterioro a largo plazo.

No existe ningún tratamiento farmacológico eficaz para el tratamiento del deterioro cognitivo asociado a la EM, y no se dispone de evidencia metodológicamente adecuada sobre el efecto en la cognición de los fármacos inmunomoduladores (interferon beta-1a y 1b y acetato de glatiramer), inmunosupresores (mitoxantrona y natalizumab), y fingolimod empleados en el tratamiento de la enfermedad, que tienen como objetivo terapéutico principal disminuir la frecuencia de brotes y la progresión de la enfermedad.

Por tanto, la rehabilitación cognitiva es la estrategia disponible para el abordaje del deterioro cognitivo asociado a la EM. Se han utilizado para ello diferentes programas, algunos específicos de funciones cognitivas concretas pero la mayoría inespecíficos y generales, es decir, desarrollados para la rehabilitación cognitiva de cualquier enfermedad neurológica que curse con deterioro cognitivo, y para cualquier paciente (cualquier edad, interés, formación, etc). Esta inespecificidad puede contribuir a la falta de adherencia y a que los tratamientos sean poco efectivos.

Actualmente existen diversos estudios publicados sobre la eficacia de la rehabilitación cognitiva en la EM, y ésta se ha reconocido como una herramienta importante para el tratamiento del deterioro cognitivo. La revisión que reúne más estudios es la realizada en 2008 por O'Brien y Chiaravalloti, que concluye que no existe suficiente evidencia científica para realizar recomendaciones específicas para tratamientos sobre la atención, las funciones ejecutivas o la rehabilitación general, encontrando las mejores evidencias en la mejora de la memoria. Los estudios publicados posteriormente,

encuentran también resultados diversos y difícilmente comparables, debido a la diferente metodología de análisis, diferentes objetivos de estudio y tipo de pacientes, distinta evaluación neuropsicológica y principalmente a las variadas estrategias de rehabilitación cognitiva utilizadas, en su mayoría no específicas para pacientes con EM.

Por todo lo expuesto anteriormente, surgió la idea de desarrollar un programa específico de rehabilitación cognitiva para pacientes en estadio inicial de EM (se detectó un vacío importante en esta etapa de la enfermedad respecto a la rehabilitación cognitiva), para utilizar en el domicilio de los pacientes sin alterar sus actividades profesionales y sin coste económico para ellos.

El objetivo de esta tesis doctoral es presentar el desarrollo del material que forma parte de este programa de rehabilitación cognitiva que fue llamado "Proyecto EM-line!", y presentar el estudio piloto que permitió determinar su eficacia.

En el desarrollo del material inicial, que se realizó durante 5 años (2005-2009) participó un equipo multidisciplinar, que adaptó y desarrolló tres tipos diferentes de material: material escrito (de rehabilitación tradicional de lápiz-papel), manipulativo e informático. Se describe con precisión en cada caso el tipo de material desarrollado y se presenta en un anexo ejemplos de cada tipo de material.

En la presentación del estudio piloto, se describe la metodología de estudio utilizada y su justificación (estudio longitudinal de intervención, aleatorizado y simple ciego de 26 semanas de duración), y se presentan los resultados obtenidos sobre una muestra de 43 pacientes, realizándose un análisis estadístico descriptivo e inferencial, mediante análisis de covarianza. Se presentan los resultados no sólo en el ámbito cognitivo (en el que se evalúan 18 tests neuropsicológicos), si no también en la ansiedad-depresión, calidad de vida del paciente y satisfacción de los pacientes con el programa.

## ***1. MARCO TEÓRICO***



## 1.1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La Esclerosis Múltiple (EM) es la enfermedad desmielinizante más frecuente del Sistema Nervioso Central (SNC), y la principal causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes, tras los accidentes de tráfico. Se caracteriza por la presencia de lesiones focales en la sustancia blanca, con pérdida de mielina y cierto grado variable de destrucción axonal. Estas lesiones pueden estar distribuidas por todo el SNC. Su etiología es desconocida, probable origen autoinmune e inflamatorio, base poligénica y evolución crónica (Compston y cols., 2005).

La EM tiene una prevalencia variable (40-70 casos por 100.000 habitantes en España), aunque los últimos estudios epidemiológicos muestran un incremento de la prevalencia en los últimos 30 años (Otero y cols., 2010), hasta alcanzar cifras cercanas a 100 casos por 100.000 habitantes (Otero y cols., 2012; Fernández y cols., 2012). La edad media más frecuente de inicio de la enfermedad está entre los 25-35 años, con afectación predominante en el sexo femenino (1,4-2,2:1). La expectativa de vida tras el diagnóstico puede superar los 35 años. En un estudio longitudinal de 20 años de seguimiento, la edad media de defunción fue de 65,3 años, siendo las causas más frecuentes de ésta, enfermedad respiratoria e infecciones, en un 58% de los casos relacionadas con la EM (Hirst y cols., 2008).

Las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad son afectaciones motoras, trastornos visuales, trastornos de la coordinación, alteraciones de la sensibilidad, dolor, fatiga y alteraciones urinarias, intestinales, sexuales, cognitivas y psiquiátricas.

El curso clínico de la enfermedad es variable. La mayoría de los pacientes presentan brotes recurrentes desde el inicio de la enfermedad, con recuperación total o parcial entre ellos. Esta forma clínica de evolución se denomina EM remitente-recurrente (EMRR), que, en más del 50% de los pacientes, progresará con el tiempo a EM secundariamente progresiva (EMSP) caracterizada por una progresión continua de la enfermedad que puede ser independiente de los brotes sintomáticos. Un 19% de los pacientes presentan una EM progresiva-recurrente (EMPR), en la que los pacientes podrán tener uno o dos brotes durante el curso progresivo de su enfermedad y un 15% la EM primariamente progresiva (EMPP) en la que los pacientes, aunque no presentan brotes, empeoran lenta y continuamente desde el primer síntoma (Lublin y cols., 1996).

El diagnóstico de la EM era fundamentalmente clínico, pero actualmente se dispone de pruebas complementarias, que permiten hacer cada vez un diagnóstico más precoz, descartar otras enfermedades y llegar a un diagnóstico de certeza. Los síntomas neurológicos que sugieren la existencia de una EM son la presencia de neuritis óptica unilateral, mielitis incompleta o un síndrome del tronco. Actualmente, los criterios diagnósticos que se utilizan son los criterios de McDonald modificados por Polman en 2010 (Polman y cols., 2011), en los que se valora criterios de diseminación espacial y dispersión temporal por Resonancia Magnética (RM), además de la clínica.

La evolución de la enfermedad a lo largo de los años, hará que la mayoría de los pacientes desarrollen una importante discapacidad, tanto física como cognitiva. La *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) es la escala más utilizada para medir la discapacidad en la EM y valora, casi en exclusiva, aspectos físicos de la enfermedad. Esta escala numérica va desde el 0 (función normal) hasta el 10 (muerte por EM). Es una escala no lineal, que a partir de la puntuación de 4, se basa principalmente en la capacidad de deambulación. La mayoría de los estudios de cohortes de EM han encontrado que las puntuaciones de EDSS con mayor frecuencia son los valores de 1 (ninguna discapacidad con un mínimo de signos neurológicos) y de 6 (bastón o muleta necesario para caminar). El tiempo en que un paciente tarda en pasar de un nivel a otro depende de la puntuación, y se sitúa entre 1 y 4 años (Weinshenker, 1994). La mayor cohorte de pacientes con EM (2.319 pacientes), mostró, entre otras conclusiones, que el 95% de los pacientes desarrollaba una puntuación de discapacidad a lo largo del tiempo, y que la mediana de tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta alcanzar una EDSS de 6 es de 27,9 años y la edad media de 59 años (Tremlett y cols., 2006).

Actualmente no existen medidas terapéuticas curativas, aunque se dispone de tratamientos farmacológicos sintomáticos que permiten mejorar la calidad de vida del paciente y de fármacos que modifican el curso de la enfermedad. El tratamiento sintomático se centra principalmente en el tratamiento de la espasticidad, el dolor, las alteraciones urinarias e intestinales, la fatiga y la depresión. Entre los fármacos que modifican el curso de la enfermedad se encuentran los interferones beta (INF $\beta$ ) 1a y 1b, el acetato de glatiramer, el natalizumab y el fingolimod. Estos fármacos han demostrado disminuir el número de brotes y el tiempo libre de recaída, la progresión de la discapacidad y el acúmulo de lesiones en la RM. Los fármacos de primera línea son los interferones y el acetato de glatiramer. Para seleccionar un fármaco hay que

tener en cuenta variables relacionadas con el paciente y con el fármaco (forma de administración, efectos adversos, etc.), de forma que la adhesión al tratamiento sea lo más efectiva posible. Existe un consenso sobre el escalado terapéutico en EM, en el que además, se describen los parámetros a utilizar para medir la respuesta terapéutica (García Merino y cols., 2010).

La principal característica anatomopatológica que presentan las lesiones es la infiltración de linfocitos y monocitos principalmente en la sustancia blanca del SNC, tanto en el cerebro como en la médula espinal, con diferentes grados de desmielinización, daño axonal y gliosis. Existen cuatro patrones de anatomopatológicos de desmielinización, que podrían explicar las distintas formas clínicas de la enfermedad. Si bien la etiología exacta de la enfermedad es desconocida en la actualidad, sí se conoce la implicación en ésta de diversos factores genéticos, ambientales y de ciertos patógenos (retrovirus, herpes virus, coronavirus y bacterias como *Clamydia pneumoniae*).

Por tanto, el interés médico y científico de la EM, reside en que es la enfermedad crónica discapacitante más frecuente entre los adultos jóvenes, pudiendo desarrollar un alto nivel de afectación tanto física como cognitiva.

El deterioro cognitivo (DC) es uno de los síntomas clave de la enfermedad. La prevalencia varía en función de la serie estudiada, observándose las más altas entre el 56% (Amato y col., 2001) y el 65% (Rao y cols., 1991). Tradicionalmente, el trastorno cognitivo se ha descrito de “afectación subcortical”, y se caracteriza por un enlentecimiento de velocidad de procesamiento de la información, alteración de la memoria, y de las funciones ejecutivas (Hoffmann y col., 2007). Entre un 50-80% de los pacientes con EM no trabajan a los 10 años de evolución de la enfermedad y en un alto porcentaje de estos casos, se debe al deterioro cognitivo (Kessler y cols., 1992; Beatty y cols., 1995).

El deterioro cognitivo afecta claramente a la calidad de vida de los pacientes, y a las actividades de la vida diaria (Pompeii y cols., 2005). Puede comenzar desde los estadios iniciales de la enfermedad y frecuentemente es infravalorado. A pesar de su alta prevalencia e importancia, no se dispone aún de herramientas específicas validadas para su prevención y/o tratamiento.

## **1.2. NEUROPSICOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

### **1.2.1. Deterioro cognitivo**

No fue hasta la década de los 80, cuando se comienza a estudiar de forma más exhaustiva el deterioro cognitivo asociado a la EM, ya que previamente la discapacidad física había sido el principal objetivo de estudio.

Con frecuencia ha sido y es infradiagnosticado, ya que puede cursar de forma independiente a la discapacidad física, y su valoración no siempre se realiza en la práctica clínica habitual. Aun así, la prevalencia estimada en diferentes estudios oscila entre el 43% y el 65% (Rao y cols., 2001, Amato y cols., 2001, Benedict y cols., 2006).

Actualmente, el impacto que el deterioro cognitivo tiene sobre la calidad de vida del paciente y la posibilidad de presentarse en cualquier estadio de la enfermedad, ha hecho que su valoración y tratamiento hayan adquirido gran importancia. Cada vez se realizan más estudios específicos y se incluyen en los ensayos clínicos valoraciones cognitivas, además de las clásicas valoraciones de la función física y de la calidad de vida. Aun así, los datos disponibles son todavía escasos y de difícil interpretación, ya que los criterios que definen el deterioro cognitivo y su evaluación no son homogéneos (Patti, 2009; Hoffman y cols., 2007).

Diferentes estudios han demostrado que las funciones cognitivas con mayor afectación son la atención (Beatty y cols., 1995), las funciones ejecutivas (Foong y cols., 1997), la velocidad de procesamiento y la memoria (tanto visual como verbal, a corto y largo plazo) (Benedict y cols., 2006). Sin embargo, habilidades verbales como la comprensión y denominación, y la atención simple (repetición de números) parecen estar menos afectadas (Rao y cols., 1991).

A medida que evoluciona el conocimiento del deterioro cognitivo en EM, se incluyen otras alteraciones cognitivas como el aprendizaje de nueva información, la atención mantenida y problemas visuoperceptivos, la recuperación semántica y el razonamiento abstracto (Chiaravalloti y cols., 2008).

La afectación cognitiva se relaciona directamente con el estatus funcional del paciente con EM, de forma que limita su actividad laboral y social, y afecta de manera significativa a su calidad de vida. Como ya se ha citado, entre el 50-80% de los

pacientes no trabajan a los 10 años de evolución de la enfermedad, lo que se atribuye frecuentemente al deterioro cognitivo (Beatty y cols., 1995; Rao y cols., 1991).

Se han identificado diferentes factores que afectan a la función cognitiva, entre los que cabría destacar:

1. Factores relacionados con la propia enfermedad, como el tiempo de evolución y el tipo de EM. En estudios realizados a 10 años de evolución, se ha visto cómo el grado de deterioro cognitivo y porcentaje de pacientes afectados tiende a aumentar, a pesar de que existen pacientes que no presentan esta afectación (Amato y cols., 2001). Estudios más recientes de seguimiento de 3 años (Amato y cols., 2010) y de 5 años (Reuter y cols., 2010), coinciden en estas conclusiones.

Las formas de evolución de la enfermedad y su relación con el deterioro cognitivo es un tema controvertido. Si se analizan las formas progresivas, parece que la secundaria progresiva tiene mayor afectación cognitiva que la primaria progresiva, y además el deterioro cognitivo en la forma secundaria progresiva correlaciona con distintos grados de atrofia en los cuatro lóbulos cerebrales, el trigono y el tercer ventrículo (Comi y cols., 1995). La poca afectación cognitiva a lo largo de 2 años de seguimiento en la mayor muestra publicada de las formas primarias progresivas (Camp y cols., 2005), apoya los datos publicados por Comi.

Sin embargo otros estudios, sugieren que las formas progresivas de la enfermedad, tanto la primaria como la secundaria tienen más afectación que la forma recurrente remitente (Huijbregts y cols., 2004, Beatty y cols., 1989, Rao y cols., 1984). El patrón de afectación también parece ser diferente. El grupo de EMRR, en comparación con los controles sanos tienen más dificultades en tareas de working memory (Paced Auditory Serial Addition Task –PASAT- y Symbol Digit Modalities Test –SDMT-), aunque sus resultados eran significativamente mejores que las formas progresivas. Los pacientes con formas primarias presentaban muchas dificultades en tareas de velocidad de procesamiento y las formas secundarias eran el grupo con mayor intensidad de afectación cognitiva (Huijbregts y cols., 2004).

2. Localización y extensión de las lesiones patológicas. En la mayoría de los estudios, tanto transversales como longitudinales, el deterioro cognitivo se ha relacionado con la disminución del volumen cortical en EMRR (Zivadinov y cols., 2001; Rovaris y cols., 2006; Amato y cols., 2007). El grado de atrofia parece correlacionar mejor que el volumen de lesión calculado en T1 y T2. La dilatación del tercer ventrículo y la atrofia

del tálamo se han identificado como predictores de la disfunción cognitiva (Benedict y cols., 2004). Estas mismas estructuras, junto con el cuerpo caloso y el ratio bicaudado (Houtchens y cols., 2007) correlacionan con la afectación cognitiva.

Los datos publicados del análisis de seguimiento de 16 años del estudio pivotal de INF $\beta$ -1b, Langdon y cols., (2008) refieren que la secuencia T2 basal de resonancia, predice el resultado de los tests a los 16 años. Parece que ambas sustancias, gris y blanca, contribuyen al deterioro cognitivo y a los síntomas conductuales/neuropsiquiátricos en la EM, aunque de forma distinta. La afectación de la sustancia blanca correlaciona con un déficit en la velocidad de procesamiento y con la memoria de trabajo, mientras que la afectación de la sustancia gris se relaciona con una afectación de la memoria verbal, euforia y desinhibición (Sanfilipo y cols., 2006).

La aparición de la secuencia de resonancia DIR (Double Inversion Recovery) ha puesto de manifiesto lesiones inflamatorias cerebrales en la sustancia gris hasta la fecha indetectables en otras secuencias. En el estudio publicado por Rinaldi y cols., (2010) con una muestra de 70 pacientes con EMRR, observaron que la mejor correlación se encontró entre la carga de lesiones inflamatorias corticales (número y volumen) y los tests de atención mantenida y velocidad de procesamiento (Simbol Digit Modalities Test y Paced Auditory Serial Addition Task 3 segundos). Los pacientes con trastorno cognitivo tenían más carga de lesión inflamatoria cortical y de atrofia cerebral que los pacientes con preservación de las funciones cognitivas. El volumen de lesión inflamatoria cortical y la pérdida de volumen neocortical fueron predictores independientes del deterioro cognitivo en este grupo de pacientes.

Estos estudios convergen con las conclusiones de estudios anteriores (Amato y cols., 2007) en los que se relaciona una gran parte de la variabilidad del deterioro cognitivo con la afectación de la sustancia gris cortical.

3. Depresión: no puede considerarse sólo como un síntoma, ya que se produce por una compleja serie de acontecimientos que interactúan, y es muy difícil determinar las relaciones causales (Lester y cols., 2007 y Julian y cols., 2007). Entre un 50 y un 60% de los pacientes con EM tienen depresión en algún momento de la evolución de la enfermedad (Siegert y cols., 2005). Los pacientes con EM y depresión tienen un riesgo 7 veces mayor de suicidio que la población general. En pacientes con EM, la irritabilidad, el desánimo, y el sentimiento de frustración están más asociados a la depresión que el sentimiento de culpa. La pérdida de apetito, el insomnio y las dificultades de atención y memoria pueden ser debidas a la depresión o a la propia EM (Feinstein, 2004).

A partir de los estudios de neuroimagen se ha observado que la depresión es menos

común en los pacientes con lesiones predominantemente en la médula espinal que en los pacientes con lesiones cerebrales (Rabins y cols., 1986). A nivel de localización cerebral, la presencia de lesiones en la sustancia blanca supratentorial izquierda (la región que principalmente incluye el fascículo arcuado) se ha asociado con síntomas depresivos en la EM (Pujol y cols., 1997). Se ha observado un mayor número de lesiones en el lóbulo temporal en pacientes deprimidos que en pacientes sin depresión (Zorzon y cols., 2001).

Las conclusiones de Feinstein y cols., (2004) apuntan también en esta dirección: los pacientes con EM y depresión tenían más lesiones hiperintensas en la región frontal medial-inferior izquierda y un volumen mayor de atrofia en la región temporal anterior izquierda. En su análisis, estas dos regiones explicaban el 42% de la varianza en el modelo de regresión logística para la predicción de la depresión.

Los primeros estudios que analizaron la posible influencia de la depresión en el deterioro cognitivo sugerían que no existía una clara relación entre ambos (Rao, 1986). Sin embargo estudios posteriores que han utilizado instrumentos cognitivos sensibles a la depresión, sugieren que los pacientes con EM y depresión (de intensidad moderada-grave) tienen más déficits en la velocidad de procesamiento de la información, una mayor alteración de la memoria de trabajo y de las funciones ejecutivas (Demaree y cols., 2003).

4. Fatiga: es un síntoma que presentan hasta un 90% de los pacientes con EM. Se asocia con el deterioro cognitivo, debido a que los pacientes que tienen alteración cognitiva necesitan realizar más esfuerzo, incrementando la fatiga. Sin embargo, la fatiga por si misma, no parece estar relacionada con un decremento del rendimiento de las funciones cerebrales superiores (Winkelmann y cols., 2007).

Tiene dos componentes: uno físico y otro cognitivo, aunque en la actualidad este último es un constructo que no se termina de poder evaluar con precisión (DeLuca, 2005).

5. Otros factores que han sido estudiados son la alteración de las funciones orales motoras (Smith y cols., 2007), la farmacoterapia del paciente (fármacos que actúan sobre el SNC) (Oken y cols., 2006) y el uso de drogas psicoactivas como el cannabis (Hornamand y cols., 2011). Estas situaciones podrían representar factores de confusión en la valoración del deterioro cognitivo, necesiéndose realizar estudios metodológicamente apropiados que permitan determinar su relación.



### 1.2.2. Detección del deterioro cognitivo

En neuropsicología clínica existen distintos niveles de exploración cognitiva: screening o cribado, general (aplicación de una prueba tipo Alzheimer's Disease Assessment Scale o Test Barcelona), específico (selección de determinados tests breves para una población clínica específica, por ejemplo la EM) e idiográfico, en la cual el clínico elabora las pruebas en función de un paciente determinado.

Para la detección del deterioro cognitivo en la EM, tradicionalmente se han utilizado exploraciones de cribado y específicas (selección de tests). En este apartado describiremos las principales ventajas e inconvenientes de ambos tipos de exploraciones, así como los tests más utilizados en cada uno de ellos.

Exploración de screening o cribado:

El concepto de screening se basa en una intervención para detectar enfermedades (en este caso deterioro cognitivo) no diagnosticadas, para poder tratar/modificar el síntoma y mejorar el pronóstico. Suelen utilizarse pruebas sencillas, que generalmente emplean una metodología transversal.

El objetivo de la exploración es diferenciar entre normal *versus* patológico, utilizando una aproximación cuantitativa en la medición del deterioro. En función de las pruebas, a veces existe la posibilidad de comparar con un grupo de referencia y un punto de corte. La utilización de esta metodología permite monitorizar los cambios en el curso evolutivo de la enfermedad.

En referencia a las características métricas de una prueba de cribado, es preferible que tenga más sensibilidad que especificidad. De esta manera, aunque es posible que se aumente el número de falsos positivos, aseguramos detectar los pacientes que realmente tienen la enfermedad.

Las pruebas de cribado cognitivo deben utilizarse en poblaciones de alto riesgo, si existe un posible tratamiento para la enfermedad y el diagnóstico precoz mejora el pronóstico y si el test de cribado es simple, aceptable para el paciente, fiable y con una adecuada eficiencia (relación entre el coste y la efectividad).

Las principales ventajas de las pruebas de cribado cognitivo es que son cortas y fáciles de aplicar, administrables en cualquier lugar, no requieren formación específica por parte del clínico y ofrecen resultados cuantitativos.

Las principales limitaciones de este abordaje están relacionadas con el alto porcentaje de falsos negativos en las fases iniciales de la enfermedad (pacientes con resultado negativo en el test, pero que realmente tienen la enfermedad), que hay pruebas con una sobrerrepresentación de ítems verbales (por ejemplo, el MMSE), efectos de la escolaridad y de la edad (falsos negativos y falsos positivos) en el resultado, la falta de datos normativos poblacionales y que tienen poca validez ecológica (Sturm 2007).

Los principales tests de cribado que se han utilizado en la detección del deterioro cognitivo en la EM son:

**Symbol Digit Modalities Test (SDMT; Smith, 1991):** Consiste en la conversión de símbolos a números. Al paciente se le muestran los números del 1 al 9 que tienen asignados un símbolo concreto. La prueba original consiste en que el paciente tenía que escribir el mayor número de conversiones (de símbolo a número) en 90 segundos. El SDMT ha sido criticado porque no es un test cognitivo “puro”, ya que para su correcta administración, los pacientes necesitan la preservación de las vías visuales y una correcta funcionalidad del brazo. Existe una versión oral que minimiza las exigencias de la administración tradicional (Williams et. al., 2006). El test tiene una sensibilidad de entre el 69-75% y una especificidad del 85-90%. Prueba muy bien tolerada por los pacientes.

**The Faces Symbol Test (FST; Scherer y cols., 2007):** Es una variante del SMDT. El autor quería desarrollar una prueba de cribado que fuese independiente de la cultura y el lenguaje, así sustituyeron los números por caras. Hay dos requisitos de administración (funcionalidad de la mano y agudeza visual). Tiene unas características métricas muy buenas (sensibilidad: 84%. Especificidad: 85%). No tiene versión oral.

**Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT; Gronwall, 1977):** Es la prueba de cribado más ampliamente utilizada en la EM. Forma parte del Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC). La tarea consiste en presentar números de forma oral al paciente, y éste, tiene que ir sumando los números que va oyendo, a la vez que va diciendo el resultado. La sensibilidad varía entre el 58-75% y la especificidad entre el 93-96%. Su aplicación no depende de la integridad de las vías visuales ni de la funcionalidad del brazo, sin embargo el nivel de educación y las habilidades matemáticas influyen en el resultado del test. Su principal inconveniente es que es una prueba muy mal tolerada por los pacientes.

**Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire (MNSQ; Benedict y cols., 2003):** Cuestionario de 15 ítems. El mismo cuestionario se aplica a pacientes y familiares. Es una escala tipo Likert, y se puntúa de 0 a 4, siendo 0: nunca sucede y 4: muy frecuentemente, muy disruptivo.

La puntuación del cuestionario realizado a la familia correlaciona muy bien con el deterioro cognitivo. Esta puntuación, correlaciona mejor con el deterioro cognitivo que la puntuación realizada por el propio paciente.

Una puntuación superior a 22 puntos, clasifica correctamente el 85% de los pacientes con deterioro cognitivo. Tiene una sensibilidad del 87%, una especificidad del 84%, un valor predictivo positivo del 74% y un valor predictivo negativo del 92%.

La principal ventaja es que el personal administrativo entrega al familiar el cuestionario, y éste lo cumplimenta en la sala de espera. De esta forma, cuando el paciente entra en la consulta, el clínico tiene la información sin haber empleado tiempo asistencial. El principal inconveniente es que se necesita un familiar para poder tener información fiable.

En la exploración específica (selección de determinados tests breves para una población clínica específica) de la EM, las baterías con mayor aceptación son las siguientes:

**Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N; Rao, 1990):** incluye los siguientes tests: Selective Reminding Test (SRT), 10/36 Spatial Recall Test (10/36 SPART), SDMT, PASAT y Word List Generation (WLG). Tiempo de aplicación: 35 minutos.

Los tests que forman parte BRB-N fueron los seleccionados de una batería neuropsicológica más amplia. La selección se realizó en función de la sensibilidad demostrada en la detección del deterioro cognitivo en la EM. La BRB-N fue el resultado de una colaboración entre Rao y el Grupo de Estudio de la Función Cognitiva de Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple de Estados Unidos. La investigación posterior ha apoyado la validez de la BRB-N: tiene una buena correlación con el volumen neocortical (Amato y cols., 2004), y detecta el deterioro a lo largo de la enfermedad (Amato y cols., 2001). Por último, la BRB-N ha sido validado en varias culturas e idiomas y es ampliamente utilizado en la práctica y en los ensayos clínicos. Esta normalizada en España por Sepulcre y cols. (2006).

En 2001, se convocó un panel de expertos formado por neurólogos, neuropsicólogos y psicólogos para intentar establecer la batería neuropsicológica más fiable y válida para

el uso clínico de rutina y de investigación en la EM. Esta conferencia de consenso culminó con la creación de la Minimal Assessment of Cognitive Function In Multiple Sclerosis (MACFIMS).

**MACFIMS (Benedict y cols., 2002):** Incluye los siguientes tests: Benton Judgement of Line Orientation Test, Controlled Oral Word Association Test (COWA), California Verbal Learning Test, Brief Visuospatial Memory Test, PASAT, SDMT y Delis Kaplan Executive Function System. Tiempo de aplicación: 90 minutos

En la Tabla 1 se presentan las pruebas que incluyen la BRB-N y la MACFIMS, así como las funciones que valoran.

Es razonable admitir que la aplicación de una batería de este tipo sea más sensible en la detección del deterioro cognitivo que cualquier prueba de cribado, sin embargo, existen una serie de inconvenientes que no permiten su utilización de forma rutinaria: La primera es que no todos los hospitales generales tiene el personal cualificado necesario para su administración e interpretación (neuropsicólogos). La segunda es que su administración es costosa, tanto en términos económicos como humanos (es cansado tanto para el paciente como para el clínico).

Por ello, consideramos que la denominación de “screening batteries” que hacen algunos autores no se ajusta del todo al concepto descrito, sobretodo en eficiencia (relación entre coste y efectividad).

Tabla 1: Pruebas neuropsicológicas incluidas en la BRB-N y en la MACFIMS y funciones cognitivas que valoran

<b>Funcion cognitiva</b>	<b>BRB-N</b>	<b>MACFIMS</b>
<b>Velocidad de procesamiento y memoria de trabajo</b>	Paced Auditory Serial Addition Test	Paced Auditory Serial Addition Test
	Symbol Digit Modalities Test	Symbol Digit Modalities Test
<b>Aprendizaje y memoria episódica</b>	Selective Reminding Test	California Verbal Learning Test
	10/36 Spatial Recall Test	Brief Visuospatial Memory Test
<b>Lenguaje</b>	Controlled Oral Word Association Test	Controlled Oral Word Association Test
<b>Procesamiento espacial</b>		Judgement of Line Orientation Test
<b>Funciones ejecutivas</b>		Delis Kaplan Executive Function System

### 1.2.3. Evolución del deterioro cognitivo

A pesar de que está bien documentado que el deterioro cognitivo puede llegar a afectar hasta un 65% de los pacientes con EM (Peyser y cols., 1980, Rao y cols., 1991, Amato y cols., 2006), no parece que haya el mismo nivel de consenso con respecto a su evolución.

Existen artículos que no observan que el deterioro cognitivo evolucione a lo largo de los años (Jennekens-Schinkel y cols., 1990; Mariani y cols., 1991; Hohol y cols., 1997; Jonsson y cols., 2006; Rosti y cols., 2007) o si lo hace, se producen mínimos cambios (Schwid y cols., 2007). Sin embargo, la mayoría de estos estudios están realizados con muestras que oscilan entre 19 y 45 pacientes con tiempos de seguimiento de 1 a 4 años (Jennekens-Schinkel y cols., 1990; Mariani y cols., 1991; Hohol y cols., 1997; Jonsson y cols., 2006; Rosti y cols., 2007).

De los estudios que observan pocas diferencias a lo largo del tiempo, la serie con mayor tamaño muestral y seguimiento longitudinal más largo es el estudio publicado por Schwid y cols. en 2007. La muestra inicial estaba compuesta por 251 pacientes. A los 10 años de evolución se re-evaluaron 153: de éstos, 106 seguían en tratamiento con Acetato de Glatiramero y 47 recibían otros tratamientos inmunomoduladores. En la exploración basal los pacientes tenían una media de 6,9 años de evolución de la enfermedad (desde el diagnóstico) y en el reevaluación, 17 años de evolución.

En la valoración inicial un 50% de los pacientes mostraban deterioro cognitivo, y se incrementaba sólo hasta un 55% a los 10 años. Los autores destacan dos observaciones: a) el deterioro en las puntuaciones de los tests cognitivos fue consistentemente mayor en los pacientes con un resultado mejor en la exploración basal y b) El cambio en las puntuaciones de las pruebas cognitivas durante los 2 primeros años predijo los cambios a los 10 años.

Se debe valorar que a lo largo del estudio se pierden 98 pacientes, que representan un 39% del total de muestra original, de los cuales no se tiene información de su estado cognitivo.

Posiblemente el mejor estudio de evolución natural del deterioro cognitivo en EM, es el publicado por Amato y cols., en 2001: Estudio longitudinal de 10 años de evolución con una muestra inicial de 120 sujetos (50 con EM y 70 controles sanos). Sólo 7 pacientes recibían tratamiento inmunomodulador (2,6 años de media de tratamiento). En la exploración basal, un 88% de los pacientes presentaba un curso Remitente Recurrente (RR), la media de evolución de la enfermedad era de 1,5 años y la media de discapacidad con la Expanded Disability Status Scale (EDSS) era de 1,8. La línea

base de las pruebas cognitivas era significativamente peor que la de los controles en pruebas de memoria –adquisición de información y recuerdo-, y razonamiento abstracto. Después de 4 años y medio, los déficits iniciales persistían y se añadían déficits en fluencia verbal y comprensión verbal. Además, a los 10 años, se añadieron déficits en memoria a corto plazo y memoria espacial. El porcentaje de pacientes con los procesos cognitivos preservados decrecía a lo largo de los años: de un 74% en la exploración basal a un 51% a los 4 años, a un 44% a los 10 años (Figura 1).

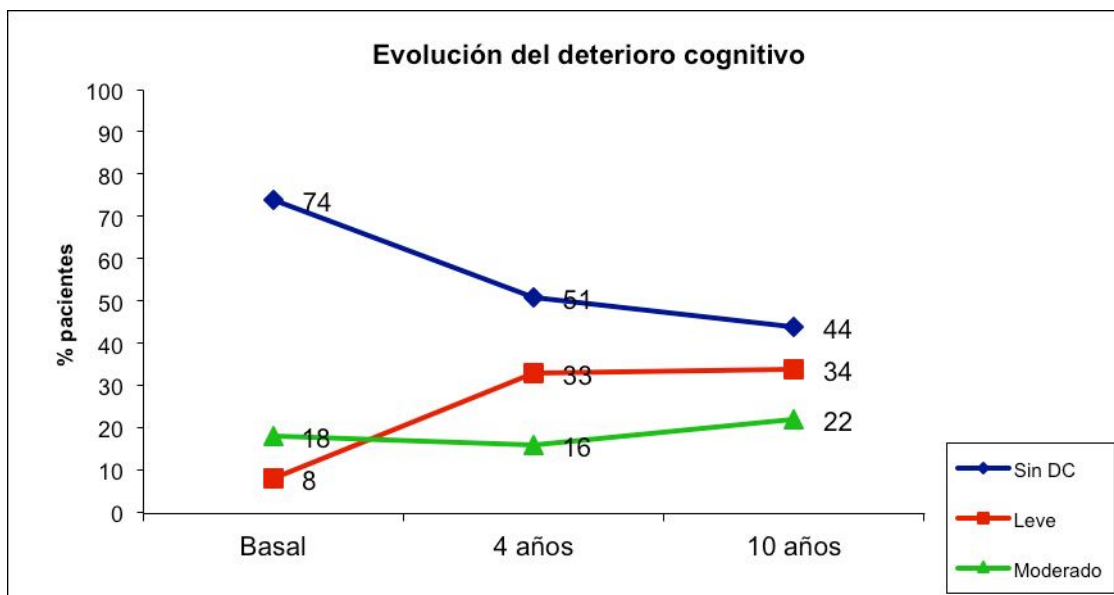


Figura 1: Evolución del deterioro cognitivo según estudio longitudinal de 10 años de seguimiento (Amato y cols., 2001).

Los dos artículos parecen coincidir en un dato: el peor decremento se observa en los años iniciales, para pasar después a una fase de más lenta evolución. Con independencia del tratamiento farmacológico que recibían, en el trabajo de Schwid y cols., (2007), la media de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico (no desde el primer síntoma) a la exploración basal es de 6,9 años, pero en el artículo de Amato y cols., (2001) la media de evolución era de 1,5 años. Una posible explicación de la disparidad de datos, es que en la muestra de Schwid y cols., (2007) se hubiese deteriorado durante los primeros años de evolución.

Otro dato que parece sugerir esta evolución, es el aportado por Kujala y cols., (1997) el cual afirma que la mayoría de los sujetos que no presentaban deterioro cognitivo en la exploración basal, a los 3 años de seguimiento permanecían estables. Por el contrario, el 77% de los pacientes con deterioro cognitivo al inicio, mostraban un

decremento significativo a los 3 años. En este sentido el deterioro cognitivo inicial, representó el mayor factor de riesgo para un mayor deterioro a corto plazo. (Kujala y cols.,1997)

Los datos publicados por Reuter y cols., y Amato y cols., ambos en 2010, parecen también indicar esta tendencia: incremento notable de deterioro en los 5 y 6 primeros años de evolución respectivamente.

En la muestra de Reuter (N= 24), las funciones cognitivas que se deterioraron más fueron la atención/velocidad de procesamiento, las funciones ejecutivas y el lenguaje, las cuales pasaron de un 8, un 12 y un 0% a un 45, 46, y 25% respectivamente a los 5 años de evolución (Figura 2), En esta muestra, las funciones de memoria a los 5 años, estaban preservadas en todos los pacientes. En este estudio, la carga lesional en T2 en el Síndrome Clínicamente Aislado (SCA), podía predecir el deterioro cognitivo a los 5 años. No aportan datos de si los pacientes recibían tratamiento con inmunomoduladores.

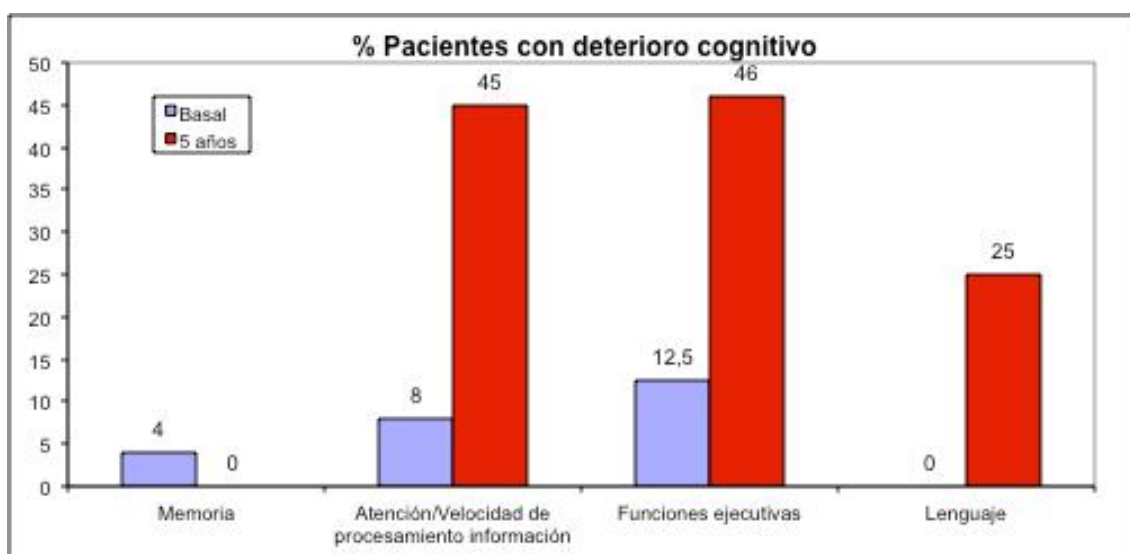


Figura 2. Porcentajes de pacientes con deterioro cognitivo al inicio de la enfermedad y a los cinco años de seguimiento (Reuter y cols., 2010).

Otro dato que refuerza la idea de que el deterioro cognitivo puede presentarse desde la fase asintomática de la enfermedad, son los resultados con pacientes con Síndrome Radiológico Aislado (SRA). En una muestra de 26 pacientes con SRA, 16 (61,5%) tenían como mínimo en una prueba, dos desviaciones estándar comparado con el grupo control sano, y 8 (30%) pacientes con SRA puntuaban como mínimo en dos pruebas, dos desviaciones estándar por debajo del grupo control (Lebrun y cols.,

2010). En la serie italiana, se han publicado similares resultados, el deterioro cognitivo estaba presente en un 27% de los pacientes con SRA (Amato y cols., 2011).

Amato y cols., (2010) publicaron un estudio longitudinal de 3 años de evolución con una muestra de 105 sujetos (49 pacientes y 56 controles sanos). El grupo experimental tenía una media de evolución de la enfermedad de  $2,9 \pm 1,7$  años. Todos los pacientes recibían tratamiento con INF $\beta$ . En la exploración basal se detectaron diferencias en los procesos mnésicos (SRT-CLTR) entre los controles y los pacientes. A los 18 meses, el grupo de pacientes empeoró en velocidad de procesamiento y procesos atencionales (SDMT), y a los 36 meses se añadieron déficits ejecutivos (WLG) y memoria visual inmediata (SPART).

A los 36 meses, 1/3 de los pacientes había empeorado. Los autores sugieren que el grado de deterioro cognitivo hubiera sido más pronunciado en ausencia de tratamiento con INF $\beta$ .

A diferencia de los estudios anteriores, sorprenden los datos publicados por Jønsson y cols., (2006) del estudio longitudinal de 4 años en pacientes recién diagnosticados y en el que se realizaban exploraciones anuales. En la exploración basal entre un 44-48% de los pacientes presentaban deterioro cognitivo y cuatro años después, este porcentaje había bajado al 33-34%. Aunque el objetivo del estudio era hacer un seguimiento longitudinal de 5 años de las funciones cognitivas, los autores concluyen que sus resultados muestran claramente algún problema metodológico relacionado con la exploración neuropsicológica.

De los datos presentados, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- El deterioro cognitivo puede presentarse desde el inicio de la enfermedad, e incluso en fases asintomáticas.
- No hay datos contundentes de la evolución natural del deterioro cognitivo, y probablemente, tampoco los habrá en el futuro debido al uso de tratamientos modificadores de la enfermedad.
- En el curso de la enfermedad la velocidad del deterioro parece ser distinta: más rápido al inicio, y enlentecimiento progresivo a partir de 5-6 años.
- Si aparece deterioro al inicio de la enfermedad, es un marcador de mal pronóstico a corto plazo.



#### 1.2.4. Tratamiento farmacológico de la EM y deterioro cognitivo

El tratamiento farmacológico de base de la EM, incluye fármacos inmunomoduladores (INF $\beta$ -1a, INF $\beta$ -1b y acetato de glatiramero) e inmunosupresores (mitoxantrona y natalizumab), así como fingolimod y tiene como objetivo terapéutico principal disminuir la frecuencia de brotes y eventualmente la progresión de la enfermedad.

En los ensayos clínicos (EC) las variables principales de eficacia que se han utilizado con más frecuencia son el ratio anual de brotes, el tiempo libre de aparición de brotes y la evolución de escalas de discapacidad física tales como la EDSS y la Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (Fisher y cols., 1999). En cambio, la evolución del deterioro cognitivo ha sido una variable poco estudiada, y casi siempre como secundaria.

El efecto que estos fármacos pueden tener sobre el deterioro cognitivo natural de la enfermedad se debe, a corto plazo al efecto antiinflamatorio y a largo plazo a sus eventuales efectos protectores sobre el daño tisular cerebral (Patti y cols., 2010).

Sin embargo, son pocos los estudios que estudian específicamente este aspecto, y no se dispone de datos comparativos entre los diferentes fármacos. Así, en la revisión realizada por Galetta y cols., en 2002, de los 21 estudios analizados que valoran la eficacia y seguridad de los agentes inmunomoduladores, sólo 3 valoran efectos en la cognición: Pliskin y cols., 1996, Fisher y cols., 2000 y Weinstein y cols., 1999.

Además de éstos, se detallan a continuación los ensayos que han analizado con posterioridad la evolución del deterioro cognitivo para cada uno de los fármacos.

En pacientes tratados con acetato de glatiramero, se han localizado dos estudios:

Weinstein y cols., publicaron en 1999 las variables neuropsicológicas estudiadas en un EC aleatorizado multicéntrico fase III de 248 pacientes con EMRR, diseñado para valorar la eficacia del fármaco versus placebo a dos años. En esta publicación, realizada 4 años después de publicarse los resultados de eficacia, presenta los resultados obtenidos en cinco dominios cognitivos (atención mantenida, procesamiento perceptivo, memoria verbal y visoperceptiva y recuperación semántica) evaluados con BRB-N antes de empezar el tratamiento, a los 12 y 24 meses. No encuentran diferencias en ninguno de los dominios en el grupo tratado frente al control, observándose que para ambos grupos las puntuaciones mejoran a lo largo del tiempo. En nuestra opinión, los resultados obtenidos no pueden considerarse como concluyentes, dado que el diseño del estudio no estaba realizado para evaluar el

deterioro cognitivo (los propios autores señalan falta de sensibilidad en la valoración neuropsicológica, posibles efectos de aprendizaje y pacientes no apareados por deterioro cognitivo al inicio del estudio).

El otro estudio realizado con este fármaco es el publicado por Schwid y cols., en 2007, que ya ha sido tratado en el apartado de “Evolución del deterioro cognitivo”, y en el que se observa que los pacientes se muestran estables tras 10 años de tratamiento. En la valoración inicial un 50% de los pacientes mostraban deterioro cognitivo incrementándose sólo hasta un 55% a los 10 años. Como ya ha sido analizado, consideramos que el tiempo medio de evolución de la enfermedad hasta el inicio del estudio (6,9 años) podría interferir en los resultados obtenidos.

Los estudios publicados hasta el momento que valoran el deterioro cognitivo en pacientes tratados con INF $\beta$ -1b son estudios con pequeño tamaño muestral y que en general consideramos presentan deficiencias metodológicas:

Pliskin y cols., en el año 1996 publicaron un estudio realizado en un subgrupo de 30 pacientes del total que participaban en el estudio pivotal del INF $\beta$ -1b: 17/30 tratados con INF $\beta$ -1b a diferentes dosis y 13/30 con placebo. Se realizó una exploración neuropsicológica a los 2 y 4 años de comenzar el estudio pivotal (no a nivel basal), valorando memoria verbal inmediata y diferida, atención y velocidad de procesamiento de la información, función motora y síntomas depresivos. Observaron una mejora significativa en memoria visual diferida entre los 2 y 4 años en pacientes que recibían dosis altas (250 mcg/48 h), considerando los autores su estudio como exploratorio, dado que la muestra de pacientes no se encuentra apareada (son pacientes que voluntariamente aceptaron participar del total de la muestra) y que no existe una exploración neuropsicológica basal.

Barak y Achiron en 2002 analizaron la evolución del deterioro cognitivo en un estudio abierto longitudinal en 46 pacientes (23 en tratamiento con INF $\beta$ -1b y 23 elegidos entre los pacientes no tratados que se atienden en el centro donde se realiza el estudio). Los grupos se aparean por puntuación EDSS. Se realiza valoración neuropsicológica basal y un año después de iniciar el tratamiento mediante BRB-N. En el grupo de pacientes tratados (5/23 evaluados a los 6 meses), los autores observan mejoras estadísticamente significativas respecto al valor basal en las puntuaciones de VSR (10/36 Visual-Spatial Recall Test), SR (Selective Reminding Test) y PASAT. En el grupo no tratado observan una disminución estadísticamente significativa en las puntuaciones de VSR, PASAT y WLG. Consideramos que al tratarse de un estudio sin

aleatorización, los resultados presentados no pueden ser comparados entre sí, ni permite concluir que los hallazgos obtenidos se deban al tratamiento inmunomodulador. Debe valorarse que se trata de un estudio abierto y patrocinado por el propio laboratorio farmacéutico

Similares limitaciones metodológicas presenta el estudio publicado en 2007 por Flechter y cols. En éste se incluye en la valoración cognitiva medidas con potenciales evocados además de la exploración neuropsicológica. Se realiza un estudio descriptivo que evalúa a 16 pacientes que acuden de forma consecutiva a una consulta. Los autores observan una reducción significativa en la latencia de la onda P300 después de un año de tratamiento con INFβ-1b y una mejora de la función frontal frente a los valores basales.

Los estudios de INFβ-1a son los que reúnen mayor número de pacientes:

Fischer y cols., publicaron en el año 2000 los resultados de la valoración neuropsicológica del EC pivotal de INFβ-1a administrado vía intramuscular, que había sido publicado 5 años antes. Se realizó una valoración neuropsicológica completa a nivel basal a 206 pacientes, que a los 24 meses se pudo realizar a 166 pacientes, (83 en tratamiento y 83 controles). Esta exploración valoraba tres dominios: A/ Procesamiento de la información y memoria, B/ Habilidades visuoperceptivas y funciones ejecutivas y C/ Habilidades verbales y atencionales. Además de esta valoración, se realizó una exploración reducida que incluía distintos tests de la exploración extensa cada 6 meses. Los autores encuentran efectos beneficiosos estadísticamente significativos en aprendizaje verbal (medido a través del CVLT). Los pacientes incluidos en este estudio tenían una duración media de evolución de la enfermedad desde el primer síntoma de 6,7 años en el grupo tratado y 6,4 en el control.

Patti y cols., publicaron en 2010 los resultados de una cohorte de 3 años de duración, que en un inicio incluía 550 pacientes que a criterio médico, podían recibir como tratamiento cualquier INFβ. El 83% (459 pacientes) recibió INFβ-1a subcutáneo y finalmente fue este subgrupo de pacientes el analizado, perdiéndose además 128 pacientes durante el estudio. La media de años de evolución de la enfermedad hasta el inicio del estudio era de 3,8 años. Se observa que el porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo se mantiene estable a lo largo del tiempo para las dos dosis de INFβ-1a (del 22,5% al inicio al 24,8% en pacientes tratados con 22 mcg y sin variación en pacientes tratados con 44 mcg: 15,2% tanto al inicio como al final del estudio). Además, los autores señalan un posible efecto dosis dependiente, ya que al realizar

una curva de supervivencia de Kaplan-Meier la dosis alta reduce un 32% el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo a los tres años (HR: 0,68; IC95 p 0,48-0,97) y a que la diferencia en el porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo entre las dos dosis a los tres años es estadísticamente significativa (24,8% vs 15,2%). Debe considerarse que la diferencia ya existía al inicio del estudio, aunque no era estadísticamente significativa: 22,5% vs 15,2% ( $p=0,058$ ). Las posibles limitaciones de este estudio son la falta de grupo control, el posible sesgo de selección en el tratamiento y el análisis estadístico realizado por protocolo (se pierden 128 pacientes, el 27%, de los que no conocemos su evolución).

Con respecto al tratamiento con natalizumab, actualmente hay un estudio publicado que evalúa la evolución de la función cognitiva en pacientes con EMRR con alta discapacidad (Mattioli y cols., 2011). Además de la valoración de la discapacidad y de la evaluación de los brotes, se realiza una valoración neuropsicológica al inicio y un año después de comenzar el tratamiento a 17 pacientes tratados con natalizumab y a un grupo que consideran cuasi-control de 7 pacientes tratados con INF $\beta$  (cuyas características basales difieren estadísticamente en los años de evolución de la enfermedad, EDSS, número de brotes en el año previo y sexo). Se observan mejoras estadísticamente significativas en la valoración de la memoria y funciones ejecutivas frente al estado basal en los pacientes tratados con natalizumab, sin observarse diferencias en el otro grupo de pacientes. No hay comparación entre grupos ya que es un estudio observacional. Consideramos que en la interpretación de los resultados debe considerarse la diferencia en el tiempo de evolución de la enfermedad (14,3 años grupo natalizumab y 22,6 años grupo control), además de las limitaciones que indican los autores (pequeño tamaño muestral, grupo control no adecuado y no registro de escalas de depresión o fatiga, posibles elementos de confusión). Las principales características de los estudios descritos se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Estudios que valoran el efecto del tratamiento farmacológico en el deterioro cognitivo (DC).

Fármaco	Estudio	Tamaño muestral	Diseño del estudio	Duración	Resultados	Limitaciones metodológicas
<b>Acetato de Glatiramer</b>	Weinstein 1999	248	Estudio pivotal; EC aleatorizado multicéntrico fase III. Resultados de valoración cognitiva (no publicados en el ensayo inicial)	2 años	No diferencias significativas fármaco vs placebo.	DC no variable principal Posibles efectos de aprendizaje Pacientes no apareados por DC al inicio del estudio
	Schwid 2007	153	Estudio abierto de seguimiento (extensión de ensayo pivotal).	10 años	% pacientes con DC se mantiene estable a lo largo del tiempo Resultados en tests cognitivos durante los 2 primeros años predice los cambios a 10 años	Tiempo medio de evolución de la enfermedad al inicio > 5 años
<b>INFβ -1b</b>	Pliskin 1996	30	Subgrupo voluntario de pacientes dentro de EC pivotal, seguimiento longitudinal	Valoración a los 2 y 4 años de empezar EC pivotal	Mejora significativa en memoria visual diferida entre los 2 y 4 años en pacientes que recibían 250 mcg/48 h	Muestra no apareada No valoración basal No grupo control
	Barak 2002	46 (23 en tratamiento)	Estudio descriptivo de seguimiento	1 año	Se observó que los pacientes tratados mejoraban significativamente en atención compleja, concentración, aprendizaje visual y memoria visual frente al valor basal.	Abierto sin aleatorización
	Flechter 2007	16	Estudio descriptivo de seguimiento	1 año	Mejora de la función frontal, frente a los valores basales.	Estudio no experimental sin grupo control
<b>INFβ -1a IM</b>	Fischer 2000	206	Estudio pivotal; EC aleatorizado multicéntrico fase III. Resultados de valoración cognitiva (no publicados en el ensayo inicial)	2 años	Mejoras en aprendizaje verbal	DC no variable principal Análisis estadístico por protocolo (se pierde 50 pacientes) Posible efecto aprendizaje (BRB-N cada 6 meses)
<b>INFβ -1a sc</b>	Patti 2010	459	Estudio de cohorte, observacional, prospectivo.	3 años	% de pacientes con DC se mantiene estable a lo largo del tiempo Efecto dosis dependiente	No grupo control Posible sesgo de selección en el tratamiento Diferencias basales % pacientes DC entre dosis Análisis estadístico por protocolo (se pierde 128 pacientes)
<b>Natalizumab</b>	Mattioli 2011	24	Estudio observacional de seguimiento (con grupo cuasi-control)	1 año	Mejoras estadísticamente significativas en la valoración de la memoria y funciones ejecutivas frente al estado basal	Pequeño tamaño muestral Grupo control no adecuado No registro de escalas de depresión o fatiga, posibles elementos de confusión Tiempo medio de evolución de la enfermedad diferente entre grupos

Así, el beneficio de los fármacos utilizados para el tratamiento de la EM sobre la prevención del deterioro cognitivo, no está claro. La evidencia disponible en la actualidad se basa principalmente en estudios observacionales (que no permiten establecer relaciones de causalidad) o prolongaciones de los ensayos clínicos pivotaes (que no estaban diseñados específicamente para medir este parámetro). A pesar de que los estudios muestran un posible efecto beneficioso, sería necesario realizar estudios metodológicamente bien diseñados para poder identificar el efecto real de los fármacos en la evolución del deterioro cognitivo.

Además de los resultados sobre la cognición de los fármacos empleados para el tratamiento de la EM, en los últimos años se han ensayado diversos fármacos para el tratamiento específico del deterioro cognitivo.

En diversas revisiones realizadas (Pierson y cols., 2006; Patti y cols, 2010) sobre el tratamiento del deterioro cognitivo, se presentan los estudios realizados para los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo y rivastigmina) y la memantina, aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y para la fluoxetina, la amantadina y el ginkgo biloba. Ninguno de los estudios presentados obtuvo resultados significativamente favorables, aunque la mayor evidencia se presenta para el donepezilo. Los resultados publicados recientemente de un EC aleatorizado en 120 pacientes para evaluar la eficacia de 10 mg de donepezilo versus placebo a 24 semanas (Krupp y cols., 2011) no encuentra diferencias en su variable principal (puntuación obtenida en SRT) ni en las variables cognitivas secundarias (otros tests de valoración neuropsicológica y la impresión subjetiva del médico sobre la memoria del paciente). Este artículo, considerado de evidencia clase I, no avala, por tanto, el empleo de donepezilo. En la revisión realizada por la Cochrane sobre el tratamiento farmacológico de los trastornos de memoria en pacientes con EM (He y cols., 2011), se analizan cuatro ECA que incluyen donepezilo, ginkgo biloba, memantina y rivastigmina. Se concluye que la evidencia disponible no avala su efectividad por diferentes deficiencias metodológicas de los estudios.

Por lo tanto, hasta la fecha, no hay ningún tratamiento farmacológico indicado para el tratamiento del deterioro cognitivo asociado a la EM.

### 1.3. ESTRATEGIAS DE REHABILITACIÓN COGNITIVA

Según Wilson (1987) la rehabilitación cognitiva *“es un proceso mediante el cual una persona con lesión cerebral trabaja con otros profesionales sanitarios para remediar o disminuir los déficits cognitivos que se observan después de una afectación neurológica”*. Para Sohlberg y Mateer (1989) *“es un proceso terapéutico que tiene como objetivo incrementar la capacidad del individuo para procesar y utilizar mejor la información aferente, así como permitir un funcionamiento adecuado en las actividades de la vida diaria”*.

Para conseguir estos objetivos, la estimulación cognitiva se basa básicamente en tres enfoques de rehabilitación o sistemas de trabajo:

**1. Enfoque restaurador:** Se basa en el modelo de deficiencia, asumiendo que a partir de la estimulación directa (mediante la repetición y el entrenamiento) de una función cognitiva alterada, ésta puede mejorar.

Asume que mediante la ejercitación con repetición sistemática de estructuras secuenciales, se produce una reorganización funcional y estructural del cerebro. Recomienda una secuenciación jerárquica y estructurada de las tareas basándose en el concepto de que la estimulación simultánea de dos grupos neuronales desconectados por una lesión puede conducir a su reconexión. Que el entrenamiento incluya estimulación simultánea de áreas funcionalmente relacionadas, fomenta los mecanismos involucrados en la plasticidad cerebral y la reorganización cortical, que se basan en el aprendizaje basado en la experiencia. Se ha demostrado que la atención, la velocidad de procesamiento de la información, las funciones visuoespaciales y, en cierta medida el lenguaje son sensibles al enfoque restaurador, tanto en pacientes con EM (Plohmann y cols., 1998) como en otras patologías (Sturm y cols., 1997), mientras que no ha demostrado ser eficaz en déficits de memoria (Chiaravarollotti y cols., 2003).

El enfoque restaurador se basa en tareas no ecológicas, lo que podría ser una limitación. Este tipo de intervenciones debería completarse junto con actuaciones terapéuticas de otros enfoques y así facilitar su generalización.

**2. Enfoque compensatorio:** Este sistema de trabajo asume que la función afectada no puede ser restaurada y por ello se ha de intentar potenciar la utilización de diferentes habilidades o funciones preservadas (potenciación de las capacidades preservadas). Su finalidad es introducir nuevos patrones de ejecución de tareas que

son relevantes para la vida cotidiana del paciente, mediante nuevas estrategias buscadas por paciente y terapeuta.

Requiere motivación y colaboración del paciente, y apoyo familiar y de cuidadores para introducir en la rutina cotidiana el nuevo patrón de ejecución, además de cierta preservación cognitiva por parte del paciente.

Los principios de ahorro de energía, las estrategias de autoinstrucción, los patrones de secuenciación motora, las mnemotécnicas, el refuerzo de la metacognición y el uso de ayudas externas como libretas, agendas y organizadores con voz son algunas de las técnicas más frecuentes.

Los objetivos que se alcanzan con este tipo de estrategias, podrían ser más duraderos que los alcanzados por repetición simple (Bagert y cols., 2002), aunque el entrenamiento sistemático repetido también puede aplicarse para la introducción de estrategias compensatorias.

**3. Enfoque comprensivo/holístico:** Este procedimiento adopta una perspectiva integral y persigue la mejora del rendimiento cognitivo funcional mediante una combinación de intervenciones relacionadas con aspectos cognitivos, emocionales, motivacionales e interpersonales. Incluye programas de educación y asistencia psicológica, psicoterapia, técnicas pragmáticas y grupos de autoayuda.

Con frecuencia es simultáneo a la introducción de estrategias compensatorias, y puede dirigirse tanto al paciente como a los familiares.



## 1.4. PROGRAMAS DE REHABILITACIÓN COGNITIVA UTILIZADOS EN EM

Para la rehabilitación cognitiva en EM se han utilizado diferentes programas, muchos de ellos informáticos. De estos, algunos son específicos de funciones cognitivas concretas (por ejemplo el BrainStim® es específico de working memory o el Aixtent® de procesos atencionales). Otros no tienen esta especificidad e incorporan diferentes ejercicios para diferentes funciones. El problema principal de los programas de rehabilitación generales, es que no se ajustan a ningún perfil cognitivo concreto ni son creados con la finalidad de aplicarse a una entidad neurológica determinada (son creados y distribuidos por empresas comerciales con un objetivo económico). De hecho, son creados sin el marco de una enfermedad neurológica concreta, porque si se puede utilizar el mismo programa en más enfermedades, posiblemente abarcará más clientes potenciales (ej: Mindfit-Cognifit®; Grador®).

La utilización de un software inespecífico genera una serie de inconvenientes:

1. Estimula funciones cognitivas con independencia de la etiología neurológica que provoca el déficit. Esta falta de especificidad es, a nuestro entender, muy relevante, ya que no todas los trastornos neurológicos provocan los mismos tipos de déficits neuropsicológicos (por ejemplo, la semiología neuropsicológica de las amnesias puede variar enormemente en función de su etiología). Conocer la semiología neuropsicológica del déficit cognitivo que se quiere tratar, es un punto clave para intentar que el programa de rehabilitación sea efectivo.

2. Dificulta la adherencia al tratamiento, por dos motivos:

- A. Si con el programa pueden trabajar pacientes de etiologías y edades distintas (por ejemplo paciente con EM de 30 años y paciente con enfermedad de Alzheimer de 73) es difícil que los estímulos utilizados sean igualmente atractivos para ambos pacientes

- B. Aunque en estos programas a menudo se puede graduar el nivel de dificultad del ejercicio, para poder abarcar los niveles de ambos tipos de pacientes, muchos ejercicios resultarán o aburridos por fáciles o por el contrario, demasiado difíciles en función del paciente que lo utilice.

A continuación se describen los principales programas de rehabilitación que se han utilizado en los estudios de rehabilitación cognitiva en EM localizados hasta el año 2010. En la Tabla 3 se resumen las principales características.

**1.4.1. Aixtent®** (Sturm y cols., 1993): Programa informático que estimula diferentes funciones atencionales (atención básica, atención selectiva, atención dividida y atención sostenida). En la actualidad no se comercializa, sin embargo existe una

nueva versión en Windows llamada **CogniPlus®**, que ha sido desarrollada por Schuhfried ([www.schuhfried.com](http://www.schuhfried.com)) y distribuida en España por Psymtec. No tenemos constancia de que se hayan publicado trabajos de rehabilitación cognitiva en pacientes con EM con esta nueva versión. Es una aplicación para profesionales y de momento, los pacientes no pueden acceder a la compra del producto (información cedida por Beatrix Mayrhofer de Schuhfried). El programa permite realizar ejercicios para intentar rehabilitar las siguientes funciones cognitivas: Atencionales, negligencia (entrenamiento campo visual), Memoria (working memory y memoria a largo plazo), funciones ejecutivas, procesamiento espacial y habilidades visuomotoras. Debemos destacar que los ejercicios de atención de CogniPlus® tienen una recomendación fuerte (A) en las guías clínicas de la Sociedad de Neuropsicología Alemana (2009) y de la Sociedad de Neurología Alemana (2008). El precio depende de los módulos que se requieran. El programa completo cuesta alrededor de 15.000 Euros.

**1.4.2. Rehacom®:** Programa informático enfocado al trabajo de la atención, la memoria, el pensamiento lógico, habilidades visu-motoras, tiempos de reacción y resolución de problemas. El material puede ser adaptado a cada paciente y existen diferentes niveles de dificultad. Está disponible en 14 idiomas. El ordenador guía al paciente por las diferentes tareas, facilitándole la información necesaria (tanto para su realización, como sobre la puntuación y los errores -y su valoración- cometidos después de cada actividad) y le ofrece refuerzos positivos, de manera que el paciente trabaja solo la mayoría del tiempo. Se requiere la presencia del terapeuta al inicio del programa de rehabilitación, para identificar el nivel inicial de trabajo, definir los objetivos a alcanzar y valorar la motivación del paciente, y después de cada sesión de trabajo para discutir los resultados y dificultades que hayan surgido. Desarrollado por Schuhfried (), y comercializado en España por Psymtec. Al igual que el programa anterior (CogniPlus®), Rehacom® es un programa modular. El precio depende del número de módulos que se adquieran. El precio total está alrededor de 15.000 euros.

**1.4.3. Soft Tools®** (Bracy O, 1994-1998): La colección contiene 30 ejercicios cognitivos (memoria, cálculo, habilidades espaciales, funciones ejecutivas...) que fueron publicados entre el 1994 y el 1998 en el "Journal of Cognitive Rehabilitation". Estos ejercicios son mini-versiones de algunos de los programas que se pueden encontrar en Neuropsychonline ([www.neuropsychonline.com](http://www.neuropsychonline.com)), en Challenging our Minds ([www.challenging-our-minds.com](http://www.challenging-our-minds.com)) y en PSSCogRehab ([www.psscogrehab.com](http://www.psscogrehab.com)).

Existe otra versión posterior que incluye los ejercicios publicados entre el 1999 y el 2003. Cada versión cuesta 125 dólares americanos.

En Neuropsychonline ([www.neuropsychonline.com](http://www.neuropsychonline.com)) se ofrecen ejercicios cognitivos de atención, memoria, funciones ejecutivas, habilidades visuoespaciales, habilidades para la solución de problemas y habilidades lingüísticas. Los pacientes y los profesionales pueden adquirir los productos a través de suscripción por internet a 25 y 50 dólares respectivamente por mes.

En Challenging Our minds ([www.challenging-our-minds.com](http://www.challenging-our-minds.com)) los pacientes y los profesionales pueden adquirir los productos a través de suscripción por internet a 50 y 100 dólares respectivamente por mes. Este producto es similar a los ofrecidos por [www.neuropsychonline.com](http://www.neuropsychonline.com) pero su utilización es más fácil para los niños y ofrece más información verbal y visual de feedback.

En PSSCogRehab se pueden adquirir 8 módulos de rehabilitación por 2.500 dólares americanos.

Información cedida por el Dr. Oddie Bracy.

**1.4.4. Gexpert®, Copia® y Euglia:** Programas desarrollados en la “Escuela de Patología del Lenguaje” del Hospital Sant Pau de Barcelona en los años 1997 y 1995 respectivamente.

#### **Gexpert®**

Herramienta de trabajo digital que integra los programas **Exler** (para trabajar diversos aspectos de la palabra) i **Cofre** (ejercicios de lenguaje, atención, memoria y funciones ejecutivas), permitiendo seleccionar ejercicios de estos programas y encadenarlos entre sí.

#### **Contenido:**

Contiene un total de 766 secuencias de ejercicios que combinan estrategias diversas a partir de los programas Exler, PTAM y Cofre.

Base de funcionamiento: sobre Windows.

Soporte para instalación: CD-ROM.

Guía de utilización: manual sobre soporte convencional.

Escola de Patología del Llenguatge, Barcelona, 1997.

#### **Copia®**

Ejercicios de lectura global y analítica mediante recursos digitales de copia diferida de palabras, después de haberlas visto escritas en la pantalla en presentación global o

deletreo durante un tiempo muy corto (presentación taquistoscópica). Este tiempo de presentación se puede variar, según las características del paciente.

**Contenido:**

Los programas constan de 30 ejercicios (listas de 20 palabras) que varían según la longitud de las palabras y la composición de las sílabas que las forman.

Soporte para instalación: 1 disquete.

Guía de utilización: sobre soporte escrito convencional.

Escuela de Patología del Lenguaje, Barcelona, 1995.

Este material ha sido utilizado en diferentes estudios (Vendrell y cols., 2003; Renom y cols., 2006). Actualmente no se comercializan.

**Euglia ([www.euglia.net](http://www.euglia.net))**

Representa la evolución de los programas anteriores

Euglia es un entorno digital de estimulación neuropsicológica desarrollado por iniciativa privada (Euglia Neuropsicología Aplicada, SL) en colaboración con la Escola de Patologia del llenguatge del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, el Departamento de Medicina de la UAB y el Instituto für Heil-und Sonderpädagogik de la Universidad de Giessen (Alemania). El prototipo experimental se ha aplicado a diversos tipos de patologías en régimen de aplicación restringida mediante clave de acceso individual y con consentimiento informado. Es probable que se comercialice con una cuota mensual.

La información de los programas Gexpert®, Copia® y Euglia ha sido cedida por el Dr. Josep Vendrell.

**1.4.5. Vilat-G 1.0®** (Hildebrandt, 2002). Programa informático de uso doméstico enfocado a tareas de memoria y memoria de trabajo. El programa va alternando ejercicios con series de cálculos y listas de palabras, con dificultad progresiva en función del rendimiento del paciente. El programa fue creado para la investigación que publicó Hildebrandt y cols., (2007) y funcionaba con versiones anteriores de Windows. No se ha comercializado.

Información cedida por el Dr. Helmut Hildebrandt.

**1.4.6. ProCog-SEP®** (Brissart y cols., 2010): Programa de rehabilitación que se presenta como material escrito para ser realizado por profesionales en 10 sesiones de trabajo de 2 horas de duración cada una, realizadas cada dos semanas. En cada

sesión se estimula una función diferente: 1.- memoria semántica, 2.- lenguaje, 3.- habilidades visuoespaciales y memoria episódica, 4.- memoria episódica verbal y acceso al léxico, 5.- memoria de trabajo verbal y visuo-espacial, atención y cálculo, 6.- memoria asociativa, 7.- funciones frontales, 8.- memoria semántica y acceso al léxico, 9.- múltiples funciones y 10.- juego global. Se basa en el enfoque compensatorio, potenciando las funciones cognitivas preservadas del paciente, y desarrollando habilidades compensatorias para los déficits.

**1.4.7. MindFit®:** Programa informático de uso doméstico (precio 180 euros), desarrollado por la compañía CogniFit® ([www.cognifit.com](http://www.cognifit.com)). Aplicado en pacientes con EM se han observado mejoras en habilidades mnésicas, y en ancianos sin déficit cognitivo y con deterioro cognitivo leve, se observaron además mejoras en funciones atencionales y visuo-espaciales. Esta disociación de resultados, hizo plantear a los investigadores la posibilidad de que algunas funciones cognitivas en la EM sean menos “plásticas” que otras (Metzer y cols., 2007).

La evolución del MindFit® es el CogniFit Personal Coach. Este último es un programa informático e individualizado de entrenamiento cognitiva para realizar en casa de los pacientes. Estimula la atención (atención dividida), lenguaje (denominación), funciones ejecutivas (planificación, inhibición, working memory), memoria (visual y verbal), velocidad de procesamiento y percepción espacial.

Los pacientes pueden adquirir los productos a través de suscripción por internet. El precio va disminuyendo cuanto más largo se haga la suscripción: si se contratan 12 meses el precio es de 150 euros/año.

Se ha publicado que el programa mejora funciones cognitivas en diferentes patologías neurológicas: Esclerosis Múltiple, Deterioro Cognitivo Leve, Dislexia, insomnio crónico y enfermedad de Parkinson. Para una información más detallada se puede acceder a [www.cognifit.com](http://www.cognifit.com).

**1.4.8. Brain-Gym®.** Programa de rehabilitación cognitiva que estimula funciones atencionales, mnésicas y funciones ejecutivas (planificación y tareas verbales). En el trabajo publicado por Brenk y cols., (2008), el programa fue proporcionado por “Merck-Serono”. Se ha solicitado a información a Merck-Serono España. Pendientes de respuesta.

**1.4.9. BrainStim®.** A diferencia de los anteriores programas de rehabilitación inespecíficos que trabajan diferentes funciones cognitivas, el programa **BrainStim®** (Penner y cols., 2006), es un programa informático específico para trastornos de la

memoria de trabajo, que puede ser utilizado en cualquier alteración neurológica o psiquiátrica que presente trastornos de este tipo (no es específico de EM). Consta de 3 módulos, para trabajar la orientación visuoespacial, la memoria visual de objetos y de números. Permite adaptar el nivel de dificultad y puede ser utilizado de forma doméstica (a pesar de que su forma de distribución no está clara) pero su especificidad hace que su uso sea limitado porque pacientes con otras alteraciones cognitivas no se benefician de su uso. Recientemente el grupo de investigación de los autores del BrainStim®, ha realizado una importante aportación en el marco de la rehabilitación cognitiva: han observado que la rehabilitación intensiva (45 minutos 4 veces a la semana durante 4 semanas) obtiene los mismos resultados que la rehabilitación “distribuida” (45 minutos 2 veces a la semana durante 8 semanas) (Vogt y cols., 2009).

Tabla 3: Principales programas de rehabilitación cognitiva utilizados en la EM.

Programa	Autor y año	Tipo de material	Funciones cognitivas estimuladas	Ventajas	Inconvenientes
<b>Aixtent®;</b> <b>nueva versión</b> <b>CogniPlus®</b>	Sturm y cols., 1993; nueva versión: Schuhfried Distribuido en España por Psymtec	Programa informático	<b>Aixtent:</b> Funciones atencionales <b>CogniPlus:</b> atención, memoria, funciones ejecutivas, negligencia, procesamiento espacial y habilidades visuomotoras	Recomendación para los ejercicios atencionales por la Sociedad de Neuropsicología Alemana como A 14 idiomas Diferentes niveles de dificultad Adaptable a cada paciente Posibilidad de compra modular	Accesible para profesionales General e inespecífico y con rango de edades y patologías dispares ( niños con TDAH, jóvenes con tumores, ancianos con demencia y ancianos con enfermedad de Parkinson). Adherencia al sistema
<b>Rehacom®</b> <b>(Scienceplus):</b>	Schuhfried Distribuido en España por Psymtec	Programa informático	Atención, memoria, pensamiento lógico, habilidades visu-motoras, tiempos de reacción y resolución de problemas.	El material puede ser adaptado a cada paciente Diferentes niveles de dificultad 14 idiomas Posibilidad de compra modular	Accesible para profesionales General e inespecífico y con rango de edades y patologías dispares ( niños con TDAH, jóvenes con tumores, ancianos con demencia y ancianos con enfermedad de Parkinson). Adherencia al sistema
<b>Soft Tools®</b>	Bracy O, 1994-1999	Programa informático (30 ejercicios)	Memoria Atención Funciones ejecutivas	Posibilidad de suscripción por parte de los pacientes	No disponible en castellano. Distribuido en inglés Precio
<b>Gexpert®,</b> <b>Copia®</b> <b>Nueva versión</b> <b>(www.euglia.net)</b>	Josep M <sup>a</sup> Vendrell Escuela de Patología del Lenguaje" del Hospital Sant Pau de Barcelona en los años 1995 y 1997	Informático	Gexpert: lenguaje, atención, memoria a corto plazo y funciones ejecutivas Copia: lectura con presentación taquistoscópica (atención)	Posibilidad de suscripción por parte de los pacientes a neuglia	Gexpert/copia no comercializados Precio
<b>Procog-SEP®</b>	Brissart H, Leroy M. 2010	Material escrito para 20 horas de trabajo	Memoria semántica, lenguaje, habilidades visuoespaciales, memoria episódica, memoria episódica verbal y acceso al léxico, memoria de trabajo verbal y visuo-espacial, atención, cálculo, memoria asociativa, funciones frontales y	Desarrollado para pacientes con Esclerosis Múltiple	Material para profesionales.

<b>MindFit®</b> <b>Nueva versión:</b> <b>CogniFit</b> <b>Personal Coach</b>	CogniFit®	Programa informático	Atención, lenguaje, funciones ejecutivas, memoria, velocidad de procesamiento y percepción espacial.	Uso doméstico Diferentes niveles de dificultad Adaptable a cada paciente	Coste General e inespecífico y con rango de edades y patologías dispares ( niños con dislexia, ancianos con deterioro cognitivo leve y ancianos con enfermedad de Parkinson). Adherencia al sistema
<b>BrainStim®</b>	Penner 2006	Programa informático	Memoria de trabajo (orientación visoespacial, la memoria visual de objetos y de números.)	Permite adaptar nivel dificultad Desarrollado para pacientes afectados de Esclerosis Múltiple	Estimula working memory Se desconoce el tipo de distribución



## 1.5. ESTUDIOS DE REHABILITACIÓN COGNITIVA EN LA EM

Aunque la rehabilitación cognitiva ha sido reconocida como un componente importante de la estrategia de tratamiento del deterioro cognitivo en la EM, hay relativamente pocos estudios publicados. Una reciente revisión realizada por O'Brien y Chiaravalloti (2008), identifica 16 estudios de rehabilitación cognitiva específica para pacientes con EM. De éstos, 9 fueron clasificados como de alto nivel de evidencia (4 de clase I y 5 de clase II), 2 estudios de clase III, y 5 estudios de clase IV. En la Tabla 4 se definen los estudios en función del nivel de evidencia.

Tabla 4: Niveles de evidencia (O'Brien y cols., 2008)

<b>Nivel</b>	<b>Criterio</b>
<b>Clase I</b>	Estudios randomizados, prospectivos, bien diseñados, ensayos controlados
<b>Clase Ia</b>	Estudios prospectivos semi randomizados, bien diseñados
<b>Clase II</b>	Estudios prospectivos. Estudios de cohortes no randomizados. Retrospectivos: estudios de casos y controles no randomizados
<b>Clase III</b>	Series clínicas sin controles Informes de estudios de uno o más casos que utilizan métodos de sujeto único apropiados (ej: múltiples líneas basales)
<b>Clase IV</b>	Evidencias de estudios no controlados, de casos y series, informes de casos o opinión de expertos

En la Tabla 5, se detallan las características de los principales trabajos publicados, a excepción de los estudios publicados con nivel de evidencia IV, que no se han analizado en el presente capítulo. Estos trabajos corresponden a Plohmann y cols., (1994); Foley y cols., (1994); Allen y cols., (1995); Lincoln y cols., (2002) y Birnboim y Miller (2004).

A continuación, se resume las principales características de los trabajos publicados, a partir de las funciones que pretendían mejorar. Se presentan los estudios clasificados como: aquellos publicados antes del 2008 y que gozan de nivel de evidencia evaluado según O'Brien y col., (2008), y los artículos que se han publicado con posterioridad y sin nivel de evidencia evaluado.

### **1.5.1. Estudios publicados antes del 2008 con nivel de evidencia evaluado.**

#### **1.5.1.1. Estudios de rehabilitación de la atención**

**Plohmann y cols., (1998):** Estudio de clase III. El objetivo era evaluar los efectos de la rehabilitación cognitiva con ordenador para la rehabilitación de cuatro funciones atencionales utilizando el programa de ordenador AIXTENT. Seleccionaron una muestra de 22 pacientes con EM con deterioro cognitivo leve-moderado y una media de edad de 44 años (DE: 11,4) y 16 años de media (DE: 9,1) de evolución de la enfermedad, 13 años de escolaridad media y con una media de EDSS de 3,8 (DE: 1,8). No se utilizó grupo control. Estudio de intervención longitudinal de 21 semanas: valoraron los pacientes cada 3 semanas con pruebas atencionales: se estimulaban las 2 funciones atencionales con mayor afectación. Las mejorías en los procesos atencionales se mantuvieron 9 semanas a la conclusión del estudio. Los pacientes también mejoraron en la sensación de fatiga y menor cansancio físico.

**Lincoln y cols., (2002):** Estudio de clase II. Aleatorizaron a 240 pacientes, tras administrar el BRB-N y otros tests (National adult Reading test, Guy's neurological disability scale y el General Health questionnaire-28), en tres grupos: 1. grupo control: los pacientes ni sus médicos conocieron el resultado de la valoración realizada y no se les realizó ningún tipo de intervención, 2. grupo valoración, al que se le realizó una valoración neuropsicológica exhaustiva de 3 horas de duración y se informó de los resultados tanto al paciente como a su médico, y 3. grupo intervención, al que además de esta valoración, se facilitó a los pacientes un programa de rehabilitación con estrategias compensatorias en función de los déficits detectados, para que fuera desarrollado en su casa (consistía en el uso de diarios, calendarios, agendas, listas y ayudas visuales de memoria). A los 4 y 8 meses de la aleatorización, un asesor independiente realiza una valoración de diferentes aspectos (independencia en AVD, memoria, humor y calidad de vida) utilizando 6 cuestionarios que son administrados a pacientes y cuidadores. No se encuentran diferencias entre los 3 grupos, salvo en la puntuación relativa a calidad de vida a los 8 meses, entre el grupo control y el grupo valoración (grupo control mayor puntuación).

Las limitaciones que presenta este estudio, podrían explicar las conclusiones obtenidas. Los resultados que presentan son la comparación entre los 3 grupos de los resultados obtenidos en los 6 cuestionarios realizados a los 4 y 8 meses, no realizándose ninguna comparación con el estado basal de los pacientes. Además no se administra ningún test neuropsicológico en estas valoraciones, lo que limita la

interpretación de los resultados obtenidos y sorprende, ya que disponían de una valoración BRB-N basal de todos los pacientes. Otro aspecto a valorar es el carácter no intensivo (así lo definen los autores) del programa de rehabilitación, del que además no se realiza un registro reglado de su adherencia (sólo se realiza un seguimiento con diarios a intervalos “regulares” que no es definido).

**Solari y cols., (2004):** Probablemente hasta la fecha, el trabajo que ha utilizado la mejor metodología (estudio de clase I). Estudio doble ciego con una muestra de 82 pacientes con EM que fueron asignados aleatoriamente a dos grupos.

Ambos grupos utilizaron el mismo software informático (programa RehaCom®, descrito en “Programas de rehabilitación cognitiva”). El grupo experimental realizó los ejercicios específicos de atención y memoria. El grupo control realizó los ejercicios de habilidades visuo-constructivas y visuo-motoras.

El 45% de los pacientes del grupo experimental mejoraron más del 20% del rendimiento en, como mínimo, dos tests de la BRB-N. Sin embargo, un 43% de los pacientes del grupo control mostraron un incremento comparable después del tratamiento inespecífico. Este artículo no avala la utilización de una rehabilitación específica de los procesos mnésicos y atencionales.

#### **1.5.1.2. Estudios de rehabilitación de funciones ejecutivas**

Aunque sea una de las funciones más afectadas en la EM, paradójicamente es en la función donde menos esfuerzos se han realizado para intentar mejorarla. No hay ningún estudio con evidencia clase I-III.

#### **1.5.1.3. Estudios de rehabilitación de la memoria**

Es el dominio donde se han desarrollado más estudios. Se han clasificado en función del nivel de evidencia:

##### **Estudios de clase I**

**Mendozzi y cols., (1998):** Estudio de clase I, publicado en una revista italiana que no está indexada en el PubMed. Dividieron a 60 pacientes con EM en tres grupos (entrenamiento específico de la memoria, entrenamiento no específico y un grupo control sin tratamiento). El entrenamiento específico consistía en un programa de rehabilitación de memoria por ordenador con 12 niveles de dificultad. En la valoración pretratamiento, todos los pacientes presentaban afectación mnésica en 11 subtests

(entre memoria y atención). El grupo que recibió entrenamiento específico mejoró en 7 subtests, mientras que el grupo de estimulación inespecífica, sólo mejoró en 1 subtest y, en el grupo control no se observaron cambios.

**Solari y cols., (2004):** Estudio en el que se realizaban ejercicios de rehabilitación de la atención y memoria (ver en apartado de “Estudios de rehabilitación de la atención”). El estudio de Solari, fue una replica al estudio publicado por Mendozzi (1998) con resultados opuestos.

Cabe mencionar, que el instrumento de medida del deterioro cognitivo era distinto, con muchas más variables en el estudio de Mendozzi.

**Chiaravalloti y cols., (2005):** EC aleatorizado y doble ciego con una muestra de 28 pacientes con EM que presentaban trastornos de aprendizaje y memoria. Los pacientes fueron asignados a grupo control (8 sesiones de ejercicios de memoria) o al grupo experimental (8 sesiones utilizando lo que los autores denominan “Story Memory Technique”: técnica en que los pacientes aprendían dos habilidades interrelacionadas: utilizar la visualización y utilización del contexto para aprender nueva información). Valoraron a los pacientes al inicio y al final del tratamiento y 5 semanas después de finalizarlo. Encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con trastorno de aprendizaje de intensidad moderada-severa. En el seguimiento a las 5 semanas, observaron una atenuación de los efectos del tratamiento en el grupo experimental.

## **Estudios de clase II**

**Chiaravalloti y cols., (2002):** “El efecto de generación” es un efecto que se ha estudiado con profundidad en el campo de la psicología cognitiva y que consiste en que los ítems que el paciente es capaz de generarse son mejor recordados que los ítems que simplemente se han leído. Con este paradigma de trabajo, Chiaravalloti selecciono una muestra de 31 pacientes con EM y 17 sujetos control apareados por edad y escolaridad. El paradigma consistía en 32 frases, presentadas cada una en una hoja. En 16 frases (condición generada) el paciente tenía que leer una frase en la cual la última palabra había sido omitida y había un línea. En las otras 16 frases (condición dada) los frases eran correctas y no se había omitido ninguna palabra. Después de una tarea de distracción, los participantes tenían que recordar las palabras de ambas condiciones. Los sujetos controles y los pacientes con EM

recordaron y reconocieron significativamente más palabras en la situación de “auto-generación”, tanto en la valoración posterior como en el seguimiento a una semana.

**Lincoln y cols., (2002):** Ver metodología con más detalle en estudios de atención. Se cita en este apartado porque el estudio se focalizó en diversos dominios cognitivos, uno de ellos la memoria. Utilizaron una intervención adaptada para los déficits de cada participante, y para el déficit mnésico incluían, el uso de calendarios, agendas, diarios y listas. No se observaron beneficios para los trastornos de memoria.

**Chiaravalloti y cols., (2003):** ver apartado “Artículos que pueden prestarse a la confusión”

**Basso y cols., (2006):** Utilizaron un paradigma parecido pero más amplio que al utilizado por Chiaravalloti y cols., (2005). Se incluyeron 95 pacientes con EM, a los que se les presentó una tarea de aprendizaje de pares asociados de información de la vida diaria (por ejemplo: nombres y caras, objetos y localizaciones...). Se realizaron “situaciones de generación” y “situaciones dadas”. Los autores informan de mejorías estadísticamente significativas en ambos grupos en la situación en que los pacientes “generaban” la información que tenían que aprender. Estas mejorías se observaban incluso en pacientes con deterioro moderado-grave.

### **Estudios de clase III**

**Allen y cols., (1998):** El estudio se focaliza en la rehabilitación del aprendizaje y la memoria. Seleccionaron una muestra de 8 sujetos con EM que participaron en 15 sesiones de 30 minutos cada una (2 ó 3 sesiones cada semana). Para la intervención se utilizó la técnica denominada “Ridiculously imaged stories” (RIS). Esta técnica es la técnica original que Chiaravalloti adaptó para su trabajo del 2005 y que denominó “Story Memory Technique”. La técnica de RIS enseña a los pacientes el uso de imágenes para mejorar el aprendizaje y el método de asociar cara-nombre enseña a los participantes a utilizar una asociación entre el nombre y la cara para mejorar el aprendizaje. No observaron un incremento significativo en el número de palabras recordadas entre la valoración pre y post tratamiento con RIS. Asimismo tampoco se observó diferencia entre las valoraciones con la técnica de asociación nombre-cara. Sin embargo, Allen refiere que los pacientes con EM rindieron a niveles similares que

los controles en las pruebas cognitivas y en el aprendizaje de las estrategias. Este posible efecto techo, podría haber limitado los hallazgos de esta investigación.

#### **1.5.1.4. Estudios de rehabilitación general (no específicos de ninguna función)**

**Jønsson y cols., (1993):** Estudio de clase II. Primer trabajo de rehabilitación cognitiva en pacientes con EM con resultados positivos. Con una muestra de 40 pacientes con grado de deterioro de leve a moderado y con trastornos conductuales asociados, randomizaron a los pacientes a dos grupos de tratamiento con una duración media de 46 días (con sesiones de 1,5 horas, 3 veces por semana). El primer grupo realizó tratamiento cognitivo (aprendizaje de estrategias de compensación, sustitución/restauración y entrenamiento directo). El segundo grupo realizó psicoterapia (comprensión y aceptación de sus alteraciones cognitivas y conductuales). A corto plazo los pacientes mejoraron en memoria espacial visual y velocidad psicomotora (SDMT y TMT respectivamente) y en el estado afectivo (inventario de depresión de Beck). A largo plazo, los resultados de memoria visual y de la afectividad se mantuvieron. Sin embargo, en la valoración inicial los dos grupos no eran homogéneos en memoria visuoespacial y percepción visuoespacial. Estas diferencias no fueron controladas en los análisis estadísticos posteriores.

**Mendoza y cols., (2001):** Randomizaron a 20 pacientes con EM que vivían en residencias a grupo experimental y a grupo control. La intervención consistió en la asignación de asistentes de enfermería certificados a cada participante, y a la utilización de notas de memoria. El grupo control no introdujo ningún cambio en su rutina diaria. No se observaron cambios cognitivos entre la valoración pre y la valoración post intervención. Sin embargo, con una versión reducida del Inventario de Depresión de Beck, detectaron que los pacientes del grupo experimental mejoraron del estado de ánimo.

#### **1.5.1.5. Recomendaciones (hasta el 2008 y en función de O'Brien y cols., 2008.)**

**Estudios de atención:** no se pueden realizar recomendaciones para tratamientos específicos de la atención en personas afectadas de EM.

**Estudios de funciones ejecutivas:** no hay suficiente evidencia científica para recomendar tratamientos específicos.

**Estudios de memoria:** Con evidencias de estudios correctamente diseñados de clase I, la utilización de la “Story Memory Technique” puede ser recomendada como buena práctica clínica, para la rehabilitación de los trastornos del aprendizaje y la memoria en personas afectadas de EM.

Con el soporte de estudios de clase II, la utilización del efecto de generación para mejorar los trastornos del aprendizaje y la memoria, se recomienda como opción de práctica habitual.

Sólo uno de los dos estudios de clase II que utilizaron la intervención asistida por ordenador para mejorar la memoria, obtuvo resultados positivos, por lo que es necesario realizar más estudios.

**Estudios de rehabilitación general:**

No hay suficientes trabajos como para realizar recomendaciones específicas.

El trabajo de clase II de Jønsson y cols., (1993) tiene la limitación de que entre los grupos había diferencias basales en memoria espacial y percepción visuoespacial, las cuales no fueron controladas.

**1.5.2. Estudios publicados después del 2008 y sin nivel de evidencia evaluado**

**1.5.2.1.- Estudios de rehabilitación de la atención**

No se han encontrado estudios en la bibliografía con posterioridad al 2008.

**1.5.2.2. Estudios de rehabilitación de funciones ejecutivas**

**Hildebrand y cols., (2007):** el presente trabajo pretendía rehabilitar dos funciones: la memoria y la working memory. Aunque la working memory se considere una función ejecutiva, este artículo se explica con detalle en el siguiente apartado.

**Vogt y cols., (2009):** No disponemos de datos del grado de evidencia. Debido a que en la bibliografía se habían utilizado distintos tiempos e intensidades en la rehabilitación cognitiva, el objetivo principal de los autores era comparar dos horarios distintos de rehabilitación, utilizando el programa de entrenamiento de memoria de trabajo BrainStim® (descrito en “Programas de rehabilitación cognitiva”). Así, 45 pacientes fueron asignados a tres grupos: 15 al grupo experimental de alta intensidad de entrenamiento (4 sesiones por semana de 45 minutos cada una durante 4 semanas); 15 pacientes al grupo intensidad distribuida de entrenamiento (2 sesiones por semana de 45 minutos cada una durante 8 semanas), y 15 sujetos al grupo control (sin tratamiento). Los pacientes realizaron la rehabilitación cognitiva en sus casas. La

principal conclusión del estudio es que el efecto del tratamiento es independiente del horario que se aplique. Ambos grupos de tratamiento mejoraron la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento (esta mejora se observa en el FST y no en el SDMT; según los autores una posible explicación es que el BrainStim® incorpora un módulo específico de apareamiento de caras, aspecto que es valorado por el FST y no por el SDMT) y la fatiga.

**Flavia y cols., (2010):** Estudio con buen diseño metodológico (estudio controlado doble ciego), aunque con un pequeño tamaño de muestra. Evalúa la eficacia de un programa informático de rehabilitación (Rehacom®; descrito en “Programas de rehabilitación cognitiva”) en 20 pacientes con EMRR. Los pacientes, que son seleccionados de una muestra inicial de 150 pacientes con EDSS < 4, por estar por debajo de un punto de corte en las puntuaciones obtenidas en PASAT y WCST, son aleatorizados al grupo control (n=10, sin rehabilitación) o experimental (n=10, rehabilitación cognitiva durante 3 meses, con 3 sesiones semanales de una hora de duración cada una). Utilizan dos subprogramas o ejercicios del Rehacom® denominados “The plan a day” y “Divided Attention”. Con estos ejercicios se centran en trabajar de forma intensiva la atención, el procesamiento de la información y las funciones ejecutivas. Tras el periodo de rehabilitación, el grupo experimental mejora significativamente la atención, el procesamiento de la información y funciones ejecutivas medidas con PASAT y WCST así como la puntuación en la medida de depresión con la Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS).

### **1.5.2.3. Estudios de rehabilitación de la memoria**

**Hildebrandt y cols., (2007).** Aunque este estudio es anterior al 2008, no se incluyó en la revisión de O'Brien y cols., (2008). Estudio aleatorizado simple ciego con una muestra de 42 sujetos con EM. Utilizaron un software de ejercicios de memoria y memoria de trabajo denominado VILAT-G10® (Hildebrandt, 2002; descrito en “Programas de rehabilitación cognitiva”). Entregaron el CD para que los pacientes realizaran los ejercicios en casa con sesiones de 30 minutos cada día, como mínimo 5 días a la semana y durante 6 semanas. No hubo intervención en el grupo control. En la valoración post intervención observaron diferencias significativas en la capacidad de aprendizaje (ensayos de aprendizaje de la CVLT) y en la memoria de trabajo (PASAT). Aunque los autores refieren que han realizado un “estudio aleatorizado”, existe un claro sesgo de aleatorización en el estudio, ya que hubo pacientes que se asignaron



al grupo control por no querer participar en el brazo experimental. De esta forma, las características basales de los grupos son estadísticamente diferentes en cuanto a edad, siendo del grupo experimental 6 años mayor. Aunque en el análisis estadístico tuvieron en cuenta este factor, introduciendo la edad como covariante, creemos que una diferencia de 6 años de edad, siendo ésta estadísticamente significativa, hace que ambos grupos no sean comparables. No se aportan datos del grado de adherencia al tratamiento realizado.

#### **1.5.2.4. Estudios de rehabilitación general**

**Brenk y cols., (2008):** Se incluyeron 41 sujetos en dos grupos: grupo experimental formado por 27 pacientes con EM y el grupo control por 14 pacientes sin enfermedad neurológica, apareados por edad, sexo y nivel de inteligencia. Se utilizó un software no específico de rehabilitación cognitiva denominado Brain-Gym® (descrito en “Programas de rehabilitación cognitiva”), proporcionado por Merck-Serono y se realizó la rehabilitación cognitiva en casa de los pacientes. Dejaron seleccionar el horario de tratamiento: intensivo (una vez a la semana) o 10-15 minutos de rehabilitación cognitiva diaria durante 5 días a la semana, ambos durante 6 semanas. En ambos casos se hacían el mismo número de ejercicios. Se registró la exactitud y el nivel/intensidad de las tareas. Al terminar el tratamiento, los pacientes habían mejorado en memoria de trabajo, memoria a corto plazo, atención compleja y funciones visuoespaciales. Paradójicamente en estas 6 semanas, se observó en los pacientes, un deterioro de las funciones de memoria a largo plazo. No aportan datos de la adherencia al tratamiento.

**Brissart y cols., (2010):** presenta los resultados de eficacia de un programa de rehabilitación cognitiva diseñado por los autores: el ProCog-SEP® (descrito en “Programas de rehabilitación cognitiva”). Se estudia en 24 pacientes con EM sin grupo control, que reciben durante 6 meses rehabilitación (20 horas en total). El programa se basa en ejercitar funciones preservadas y desarrollar habilidades compensatorias para los déficits cognitivos presentes (enfoque compensatorio puro). Se realiza una valoración neuropsicológica al inicio y al finalizar el programa, indicando que los pacientes mejoran estadísticamente en memoria verbal y visuoespacial, fluencia verbal (animales) y respuesta a órdenes conflictivas. La no existencia de grupo control limita la interpretación de los resultados obtenidos.

**Shatil y cols., (2010).** El objetivo primario del estudio fue conocer los patrones de adherencia espontánea a la rehabilitación por ordenador, ya que el programa de entrenamiento cognitivo fue diseñado para usarse en el hogar. Para tal efecto se incluyeron 107 sujetos distribuidos en dos grupos: 59 al grupo experimental (3 sesiones de tratamiento a la semana durante 12 semanas) y 48 pacientes al grupo control (sin tratamiento). Utilizaron el CogniFit Personal Coach® (descrito en “Programas de rehabilitación cognitiva”). Los autores interpretan que un 37,3% de los participantes completan al 100% todas las sesiones de rehabilitación y que un 71,8% de los participantes se adhiere al tratamiento. Éste último dato debe interpretarse con cautela debido a que los autores no habían definido a priori que entienden por “adherencia al tratamiento”. Esta cifra incluye todos los pacientes que han realizado alguna sesión de rehabilitación (menos del 25% de sesiones: 10,2% de los pacientes; entre el 25-50% de sesiones: 3,4%; entre el 50-75% de sesiones: 5,1%; entre el 75-96% de sesiones: 15,3%; cumplimiento al 100% de sesiones: 37,3%. Total: 71,8%). Un 28,8% de los pacientes no empezó el tratamiento. Cognitivamente, los pacientes del grupo experimental, mejoraron en tres aspectos de memoria (memoria general, memoria de trabajo verbal y visual), en la velocidad de recuperación de información, en atención focalizada y en alerta visuo-motora. No aportan datos de la mejoría en función del grado de adherencia al tratamiento.

Otro dato importante del estudio hace referencia a la edad los cumplidores. Los pacientes jóvenes son menos cumplidores, y a medida que la edad avanza, los pacientes se adhieren mejor al tratamiento. Este dato se interpreta como que los pacientes jóvenes dejan el tratamiento porque no sienten la urgencia de la rehabilitación cognitiva. Este será un punto clave a mejorar en el futuro: hacer pedagogía acerca de la necesidad de realizar rehabilitación cognitiva al inicio de la enfermedad.

A pesar de las limitaciones de este artículo, el trabajo de Shatil y cols., (2010) junto con el Lincoln y cols., (2002), el de Hildebrandt y cols., (2007), el de Brenk y cols., (2008) y el de Vogt y cols., (2009) son de un interés extraordinario, a la vez que concuerdan perfectamente con una de las ideas básicas de esta tesis y es el hecho de poder hacer la rehabilitación cognitiva en la casa del paciente sin interferir en sus AVD.

### **1.5.3. Estudios que pueden prestarse a la confusión.**

En diversos artículos de revisión (por ejemplo en Brissart y cols., 2010; O'Brien y cols., 2008) se citan dos trabajos: Chiaravalloti y cols., 2003 y Birnboim y cols., 2004 como investigaciones de rehabilitación neuropsicológica. A nuestro entender, deberíamos puntualizar esta apreciación.

El primero de ellos, titulado *“Can the repetition effect maximize learning in multiple sclerosis?”*, es citado en O'Brien y cols., (2008) y clasificado como grado de evidencia II.

Es difícil entender este artículo como una investigación de rehabilitación porque no hay intervención con la intención de mejorar la cognición. La propia autora describe que *“el objetivo de este estudio era determinar si proporcionando más oportunidades de aprendizaje a los pacientes con EM, podría mejorar su nivel de recuerdo”*. Entendemos que el objetivo de la autora es describir y mejorar el conocimiento de la naturaleza del déficit de memoria en la EM. Es evidente que mejorando el conocimiento de la semiología podemos mejorar los programas de intervención cognitiva. Sin embargo, en nuestra opinión, sería un error extrapolar a partir de este artículo, que las estrategias de repetición no son efectivas en la rehabilitación cognitiva de la EM.

El segundo artículo es el publicado por Birnboim y Miller en 2004 titulado: *“Cognitive strategies application of multiple sclerosis patients”*. El objetivo del artículo es investigar las habilidades en la aplicación de estrategias a través de las funciones ejecutivas. Al igual que el primer artículo, no se hace ningún tipo de intervención.

Tabla 5: Resumen de las características principales de los estudios de rehabilitación cognitiva en pacientes con EM.

Autor	N	Deterioro	Intervención/Instrumento	Resultados	Metodología	Media edad	Años evol	Años escol	GNDS EDSS	Observaciones
Jönsson 1993	40 GE: 20 GC: 20	Leve Moderado	Específica (reh. Cognitiva) vs No específica (psicoterapia)	Mejoría afectiva Memoria visual 6 a meses	Compensación Holístico	GE: 46,1 GC: 43	GE: 15,0 GC: 15,1	GE: 10,9 GC: 15,1	GE: 5,6 GC: 5,6	Grupos no homogéneos en exploración basal
Plöhmman 1998	22	Leve Moderado	Específica para procesos atencionales AIXTENT	Mejoría atencional Mejoría en fatiga	Restauración	44 ± 11 rango 25-70	16 ± 9	13 ± 2	3,8 ± 1,8	No grupo control
Lincoln 2002	240 GE: 79 GC: 82 GV: 79	NC	Ayudas externa en el GE	No diferencias	Compensación	GC: 40 GE: 43 GV: 43	NC	GC: 16 GE: 16 GV: 16 A	GNDS GC: 15,5 GE: 16 GV: 18	1º artículo en el que se realiza la rehabilitación cognitiva en casa. No utiliza pruebas cognitivas en la valoración, sólo cuestionarios
Solari 2004	82 GE: 42 GC: 40	NC	GE: memoria-atención GC: visuo-constructivo y visuo-motor  Rehacom en ambos grupos	No diferencias	Restauración	GE: 46 GC: 41	1 síntoma GE: 31 GC: 27	GE/GC Elemental: 47/46 % Bachillerato 53/54 %	GE: 3,0 GC: 4,0	Excelente metodología.
Chiaravalloti 2005	29 GE: 15 GC: 14	Leve Moderado Grave	Story Memory Technique	Mejoría en grupo Moderado grave en aprendizaje	Compensación	GE: 45,1 ± 13 GC: 46 ± 9	GE: 14 GC: 8	GE: 14,64 GC: 15,04	NC	Excelente metodología con poco tamaño muestral. Resultados poco generalizables a corto plazo
Hildebrandt 2007	42 GE: 17 GC: 25	NC	Específica memoria i working memory/ VILAT-G 1.0	Mejoría en working memory y capacidad aprendizaje	Restauración	GE: 42,4 GC: 36,5	1 sintom GE: 11 GC: 7,8 Diagnos GE: 5,4 GC: 4,5	GE: 11,6 GC: 11,2	GE: 2,9 GC: 2,7	Randomización poco estricta. Grupos estadísticamente distintos en edad. No aportan datos de adherencia al tratamiento realizado en casa
Shatil 2010	107 GE: 59 GC: 48	NC	CogniFit	71,2 % adherencia 28,8 no inician ttr Mejoría en memoria y velocidad de recuperación	Restauración	GE: 43,8 ± 12 GC: 41,3 ± 11	NC	NC	GE: 3,1 GC: 2,7	No aportan datos de la mejoría cognitiva en función de la adherencia al tratamiento. No definen adherencia
Brissart 2010	GE: 24	Leve Moderado	PROCOG-SEP	Mejoría en memoria verbal-visual, fluencia semántica y ordenes conflictivas	Compensatorio	GE: 45,6	11 ± 8	11,2 ± 2,0	GE: 2,8	No grupo control 10 sesiones en 6 meses
Flavia 2010	20 GE: 10 GC: 10	Cl: < 1,5 DE en WCST y PASAT	Específica para atención, velocidad de procesamiento y funciones ejecutiva. RehaCom (Plan a day & Divided attention)	Mejoría en atención, velocidad procesamiento, toma decisiones y afectividad	Restauración	GE: 42 GC: 44	GE: 16,5 GC: 18	GE: 8 GC: 9	GE: 2,5 GC: 1,5	Buena metodología con tamaño muestral pequeño. Ninguna intervención en el grupo control

GDNS: Guy's Disability Neurological Scale. EDSS: Expanded Disability Status Scale. GC: Grupo control. GE: Grupo experimental. GV: Grupo valoración. NC: No consta A: edad en que terminaron los estudios. Cl: Criterios de Inclusi



## ***2. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN***

## **2.1. Hipótesis**

La aplicación de este programa de rehabilitación cognitiva desarrollado específicamente para pacientes con EM, que pueda ser utilizado en su domicilio y sin coste para ellos, mejorará sus funciones cognitivas.

## **2.2. Justificación**

### **2.2.1. Detección de la necesidad clínica**

Frecuentemente, después de la valoración neuropsicológica de los pacientes afectados de EM, y cuando ésta reflejaba algún tipo de afectación, los pacientes solían preguntarnos qué podían hacer para “remediar” los problemas cognitivos que habíamos detectado. Frente a esta situación y desconociendo la existencia de material gratuito para que los pacientes lo pudiesen utilizar en sus casas, seguíamos las recomendaciones del apartado de los Trastornos Cognitivos de la guía editada por la Fundación “La Caixa” y la Federación Española para la lucha contra la Esclerosis Múltiple (FELEM), “Comprender la Esclerosis Múltiple”, en la cual se recomienda, en referencia a los problemas cognitivos, que *“Cuando estos fallos afectan a la persona con EM, con mucha frecuencia es preciso desarrollar estrategias compensatorias que permitan manejar los cambios y continuar con la vida de una forma más efectiva”*.

Sin embargo, debido a la edad de aparición y a las características de los pacientes, a la homogeneidad del deterioro cognitivo que presentan y la repercusión del deterioro cognitivo en las AVD, surgió la idea desarrollar un programa de rehabilitación cognitiva para pacientes afectados de EM.

### **2.2.2. Realidad y rehabilitación cognitiva en Catalunya/España: vacío en el tratamiento cognitivo:**

En 1989, Rosa Maria Estrany Llorens (Barcelona, 1936) creó la “Fundació Esclerosi Múltiple” (FEM). La FEM es una entidad privada sin ánimo de lucro con la misión de mejorar la calidad de vida de las personas afectadas de EM, y destinar recursos a la investigación. El patronato de la FEM es su órgano rector, y esta formado por un conjunto de personas comprometidas en la lucha contra la EM.

En la actualidad, la FEM tiene Hospitales de Día (HD) en las principales ciudades de las provincias catalanas (Barcelona, Girona, Lleida y Reus). Los HD, son servicios de atención sociosanitaria con un enfoque multidisciplinar, y trabajan con el modelo biopsicosocial, teniendo la capacidad de ingresar (de forma ambulatoria) a los pacientes por problemas físicos, cognitivos o sociales. El servicio está concertado públicamente con el Departament de Salut y con el Departament d'Acció Social i Ciutadania de la Generalitat de Catalunya.

Desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la aparición de la discapacidad física en la EM pueden pasar varios años, frecuentemente con síntomas cognitivos asociados, los cuales por diversos motivos, no reciben el tratamiento adecuado. También se debe tener en cuenta que el principal motivo de queja de los pacientes para acceder a la



neurorehabilitación, suelen ser los problemas físicos. En el momento en el que analizamos la situación nos surgió una pregunta, que ha sido fundamental en el desarrollo de este proyecto:

¿Cuánto tiempo transcurre desde el primer síntoma de la enfermedad (o en su defecto desde el diagnóstico) hasta que aparece la discapacidad física que suele ser la que genera la demanda para acceder a la neurorehabilitación?

Es evidente que no hay una respuesta para todos los pacientes, tampoco tenemos este dato estadístico en la unidad de nuestro hospital; sin embargo, para un alto porcentaje de nuestro pacientes, pueden pasar años entre el diagnóstico y la aparición de la discapacidad física.

A partir de este dato, y conociendo que el deterioro cognitivo, si aparece al inicio de la enfermedad puede empeorar de forma importante en los siguientes años, detectamos un vacío temporal desde el diagnóstico de la enfermedad hasta que el paciente acude a un centro de rehabilitación para el tratamiento de los trastornos cognitivos.

El “Proyecto EM-*line!*” pretende cubrir este vacío temporal.

### **2.2.3. Características de los pacientes afectados de EM**

Cuando se planteaba la opción de desarrollar el “Proyecto EM-*line!*”, observamos, junto con el Dr. Lluís Ramió, que había pacientes que se encontraban en estadios iniciales de la enfermedad y eran capaces de seguir desarrollando sus actividades profesionales, personales y sociales. Para este grupo de pacientes, el hecho de acudir a un HD, muchas veces les suponía problemas de incompatibilidad de horarios con su tarea profesional, o sencillamente declinaban la sugerencia de acudir a éstos. En este sentido, quisimos desarrollar un programa para que los pacientes pudiesen hacerlo en sus casas (con implicación de familiares), sin que interfiriese en las actividades profesionales de éstos, y que a la vez fuese gratuito para ellos.

### **2.2.4. Ventajas e inconvenientes de la utilización de los programas de rehabilitación cognitiva actuales**

Aunque este tema se ha tratado ampliamente en el apartado 1.5. Programas de rehabilitación cognitiva utilizados en la Esclerosis Múltiple de la Introducción, creemos que debemos resumir las principales características de éstos.

Programas de rehabilitación cognitiva general :

1. Creados por casas comerciales: Cuanto mayor es el número de clientes potenciales, mayor es la probabilidad de beneficio económico.

2. Programas inespecíficos: Derivado del punto 1, es que se intenta rehabilitar la función cognitiva con independencia de la etiología neurológica que la provoca.
3. A nuestro entender poca motivación por parte de los pacientes: un mismo estímulo es difícil que sea atractivo para un paciente de 70 años y a la vez para uno de 25. Creemos que este hándicap, puede afectar a la adherencia del tratamiento.
4. Efecto suelo y efecto techo: aunque en la mayoría de ellos, los ejercicios pueden graduarse en dificultad, también es difícil entender que los mismos ejercicios sean terapéuticos para una persona de 70 y a la vez para uno de 25, con niveles muy dispares de escolaridad.
5. Precio.

Programas rehabilitadores de funciones específicas:

1. Apropriados si los pacientes sólo presentan ese déficit concreto.
2. Existen programas muy interesantes como el BrainStim®, el VILAT G 1.0® o el BrainGym® que han demostrado que pueden aplicarse en casa.
3. Desconocemos como son distribuidos.

### **2.2.5. Aportaciones de la neuroimagen al conocimiento de la neuroplasticidad cerebral en los pacientes con EM e implicaciones en la rehabilitación cognitiva.**

Los estudios de neuroimagen cerebral realizados con resonancia magnética funcional (RMNf) han permitido conocer mejor los mecanismos de neuroplasticidad en la EM. En este sentido, una aportación con un valor extraordinario para la rehabilitación posterior son los hallazgos de Audoin y cols., (2005). Compararon 18 pacientes con EM y 18 controles. En el primer análisis se observó que los pacientes con EM para realizar la misma tarea cognitiva (PASAT) reclutaban más zonas del lóbulo frontal. La aportación del segundo análisis es esencial: seleccionaron los pacientes del grupo EM sin deterioro cognitivo (n=9) y compararon sus resultados con los pacientes controles. Los resultados fueron que los pacientes con EM pero sin deterioro cognitivo, aún activaban más zonas del lóbulo frontal de forma bilateral para realizar la misma tarea. Estos datos, sugieren que los mecanismos de neuroplasticidad ya están en funcionamiento años antes de que aparezca el deterioro cognitivo. Sin embargo, la evolución de los mecanismos de neuroplasticidad a lo largo de la enfermedad descritos en forma de U invertida por Penner y cols., (2006) sugieren que no podemos intervenir de la misma manera a lo largo de toda la evolución de la enfermedad.

### 2.2.6. Que es el “Proyecto EM-line!”?

Ante estas circunstancias, nos preguntamos como podíamos mejorar la rehabilitación cognitiva de los pacientes con EM si:

1. Vamos contra el tiempo (enfermedad neurodegenerativa).
2. Hemos detectado un vacío de tratamiento de años de evolución.
3. En la actualidad sabemos que no podemos intervenir de la misma manera durante toda la evolución de la enfermedad.
4. Existen mecanismos de neuroplasticidad cerebral que ya están actuando antes de que aparezca el deterioro y a la vez, no estamos aprovechando.
5. Consideramos las características de nuestra población de pacientes:
  - Pacientes jóvenes que mantienen las actividades profesionales.
  - Con dificultad para combinar el trabajo y la rehabilitación cognitiva.
  - Que, si son tributarios de ir a la red asistencial de rehabilitación, en ocasiones no lo quieren hacer.

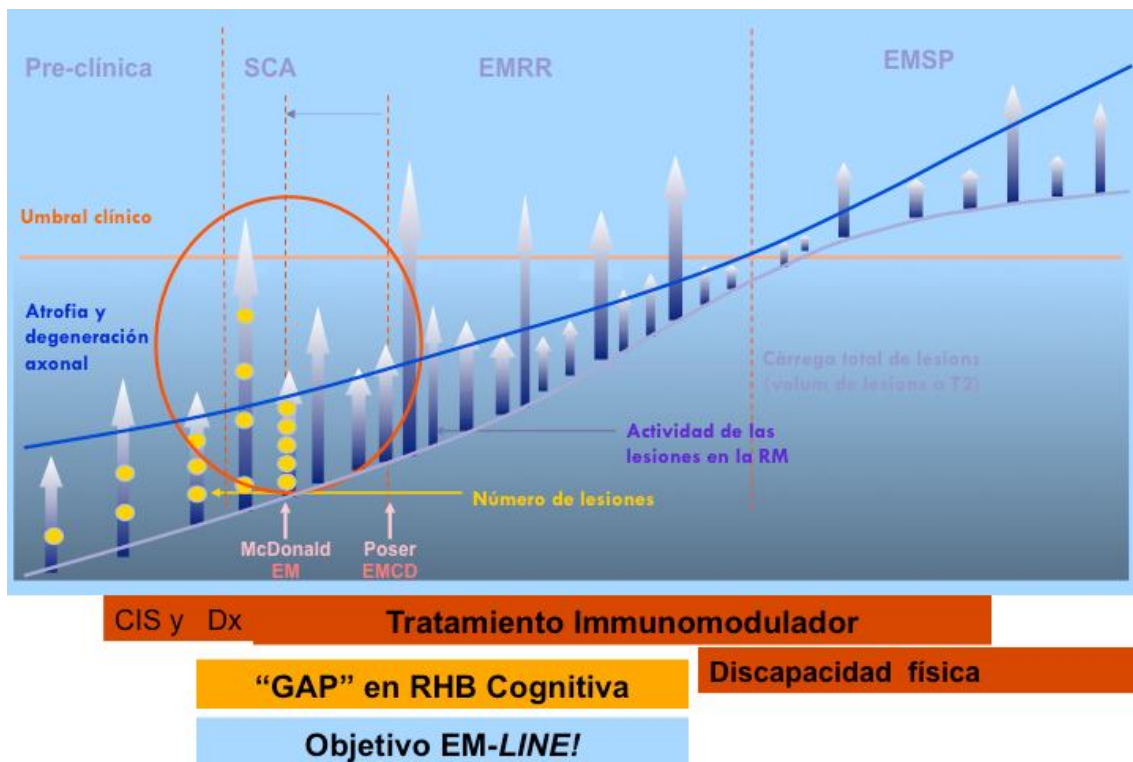
La respuesta que encontramos a estas cuestiones, posiblemente sea intentar tratar los problemas cognitivos antes en la evolución de la enfermedad.

Este es el principal objetivo del “Proyecto EM-line!” (Figura 3).

Por todo ello, el “Proyecto EM-line!” es:

1. Programa de rehabilitación cognitiva para pacientes afectados de EM.
2. Desarrollado para los estadios iniciales de la enfermedad
3. Para que los pacientes pueden desarrollar en su casa:
  - A coste cero.
  - Sin interferir en las AVD y/o actividades profesionales.

Figura 3. Evolución de la discapacidad en la EM, periodo de vacío de tratamiento cognitivo y el objetivo principal del “Projecte EM-line!”.



El programa estimula diferentes funciones cerebrales (no es específico de ninguna función cognitiva concreta), y utiliza una metodología básicamente de restauración. El programa de rehabilitación “Projecte EM-line!” se centra en las funciones cognitivas alteradas en la EM. Hemos tenido en cuenta que las personas afectadas de EM, tienen como mínimo estudios básicos, y en muchos casos soporte familiar; por esta razón en el material “de novo” que hemos creado hay niveles de ejercicios que llegan a ser complejos, así como pistas para solucionar los problemas planteados. Todos estos argumentos, hacen que el “Projecte EM-line!” pueda adaptarse bien a los pacientes con EM. Sin embargo, por sus niveles de complejidad, el tipo de estímulos presentados (adecuados a pacientes jóvenes), los temas de estudio y otra serie de motivos, dudados de que el “Projecte EM-line!” se pueda aplicar a otras etiologías neurológicas neurodegenerativas.

### **2.3. Justificación del diseño seleccionado para demostrar la eficacia del “Proyecto EM-line!”**

El diseño seleccionado para evaluar la eficacia del material desarrollado en el “Proyecto EM-line!”, fue un estudio longitudinal de intervención, aleatorizado y simple ciego de 26 semanas de duración.

Para controlar al máximo las posibles variables extrañas, y realizar la rehabilitación cognitiva en un espacio controlado, se decidió llevarlo a cabo en las instalaciones del hospital.

### **3. OBJETIVOS**

### **3. OBJETIVOS**

El objetivo de esta tesis es doble:

3.1.- Desarrollar y/o adaptar material para un programa de rehabilitación cognitiva específico para pacientes afectados de EM denominado "Projecte EM-line" y,

3.2.- Determinar la eficacia de éste.

## ***4. MATERIAL Y MÉTODO***



#### **4.1. Desarrollo del programa:**

El material del proyecto *EM-line!* fue desarrollado durante los años 2005 a 2009. En él participaron de forma desinteresada un grupo de profesionales que incluía matemáticos, ingenieros, lingüistas, arquitectos, informáticos, neuropsicólogos y logopedas.

Tras el diseño del tipo de material que se precisaba, el equipo de trabajo multidisciplinar, adaptó y desarrolló tres tipos diferentes de material: material escrito (de rehabilitación tradicional de lápiz-papel), manipulativo e informático.

#### **4.2. Características básicas del material desarrollado**

Teniendo en cuenta que el “Proyecto *EM-line!*”, es un programa de rehabilitación cognitiva pensado para que los pacientes pudiesen hacer en su casa, se tuvo que prestar una especial atención a ciertos aspectos:

**Adherencia al tratamiento:** es un problema importante debido a que ningún clínico está presente para reforzar positivamente al paciente. Por este motivo el material se desarrolló utilizando diferentes estrategias para maximizar la adherencia. Fueron las siguientes:

Material atractivo para la edad de los pacientes: Selección de dos temáticas (“cine” y “maravillas del mundo”), a priori atractivas para la mayoría de la población, en el material creado de novo (habitaciones virtuales) para la rehabilitación de la memoria. Además se seleccionaron juegos de ordenador para estimular la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas debido a que los jóvenes están acostumbrados al uso del ordenador. También se incorporó material escrito de magia (combinación de magia y matemáticas), y juegos y retos de inteligencia que fomentan la participación de familiares.

Diferentes niveles de dificultad: Así el material se adapta a cada nivel de afectación.

Pistas para solucionar los problemas: Cada ejercicio creado incorpora pistas para acceder a la solución. El procedimiento es el siguiente: el paciente tiene que intentar solucionar el problema sin las pistas. Si es incapaz, puede ir al apartado de pistas y ver la pista número uno del problema e intentar de nuevo solucionarlo. Las pistas aparecen de una en una hasta que logre encontrar la solución.

Desde nuestro punto de vista, no importa el número de pistas que tengamos que dar para solucionar un problema determinado, lo importante es encontrar la solución. Llegar a la solución aumenta la autoestima y la confianza en uno mismo. De esta forma también evitamos la frustración disminuyendo el abandono.

Por ello creemos que son imprescindibles en un programa de este tipo.

Combinación de tareas en una misma sesión: El “Projecte EM-line!” incorpora tres tipos de material: informático, manipulativo y escrito. Cada sesión incorpora la utilización de los 3 materiales. De esta forma se potencia el dinamismo y se combate el aburrimiento.

Selección de juegos manipulativos: La selección de este tipo de juegos tuvo en cuenta que éstos tuvieran distintos niveles de dificultad. Otra cuestión clave en los juegos es que tuviesen, aunque finitas, muchas posibilidades de combinación de retos con el mismo juego (ej: tangram).

Implicación del familiar: La implicación de los cuidadores en aspectos físicos es una realidad. Esta implicación a nivel cognitivo creemos que no se produce de la misma forma. Aunque para un proyecto de estas características, la implicación del familiar será esencial para que el programa funcione en el domicilio. Como sucede a nivel físico, si el familiar es consciente de las limitaciones cognitivas del paciente, y le puede ayudar a mejorar utilizando juegos atractivos, las probabilidades de adherencia serán mayores.

#### **4.3. Profesionales implicados en la elaboración del material**

Jordi Gich Fullà: Neuropsicólogo adjunto servicio de neurología Hospital Dr. Josep Trueta de Girona. Investigador Principal del “Projecte EM-line!”. Detección de la necesidad, coordinación de la elaboración del material, selección y contacto con los colaboradores, coordinador del estudio piloto, valoraciones neuropsicológicas pre periodo de rehabilitación y análisis de resultados estadísticos.

Lluís Ramió-Torrentà: Neurólogo adjunto. Coordinador de la Unitat d’Immunologia i Esclerosi Múltiple (UNIEM) del servicio de neurología del Hospital Dr. Josep Trueta de Girona. Diseño del estudio piloto. Visitas neurológicas pre y post periodo de rehabilitación cognitiva a los pacientes del estudio piloto. Aleatorización de los pacientes.

David Genís Batlle. Neurólogo adjunto servicio de neurología del Hospital Dr. Josep Trueta de Girona. Diseño del estudio y aleatorización de los pacientes.

Jordi Freixenet Bosch y Rafael Garcia Campos: Doctorados en informática. Profesores del Institut d'informàtica i Aplicacions (IIA) de la Universitat de Girona. Rafa Garcia, es además, Director del Institut de Ciències de l'Educació de la Universitat de Girona. Dirección de tareas tècniques del desarrollo del CD de juegos.

Lluís Ramió-Torrentà, Jordi Freixenet Bosch, Rafael García Campos y David Genís Batlle, además de realizar las funciones descritas, fueron junto con el IP del proyecto, co-investigadores de todo el desarrollo del Projecte EM-*line!*, realizando reuniones de trabajo periodicas a lo largo de estos seis años.

Eva Palacios Martínez. Neuropsicóloga. Elaboración y adaptación de distintos materiales de rehabilitación cognitiva y, junto con Jordi Gich Fullà, valoración neuropsicológica de pacientes pre periodo de rehabilitación.

Gloria Mas Vall-Ilosera y Rosalia Dacosta Aguayo: Neuropsicólogas. Valoración post periodo de rehabilitación cognitiva.

Emma Rodríguez Noriega, Rebeca Menéndez Díaz, Flora Noguera Coma i Alba Tarrés Bosch: psicólogas. Sesiones de rehabilitación cognitiva del grupo experimental.

Josep Quintana Plana y Mariano Cabezas Grébol: Informáticos. Doctorandos del Institut d'Informàtica i Aplicacions de la Universitat de Girona. Desarrollo del CD de juegos.

Xavier Nuñez. Licenciado en estadística (Trial Form Support). Análisis estadístico.

Albert Violant Holz. Doctor en ciencias exactas. Asesor de RBA editores de la colección "Juegos de Ingenio". Selecciono de juegos manipulativos. Aportó la idea del calendario: un ejercicio al día, asimismo como su diseño y creación. Responsable de los talleres de formación en los juegos manipulativos de los psicólogos rehabilitación.

Agustín Fonseca García: Arquitecto y psicólogo respectivamente. Cesión del libro "Gente de Mente". Agustín Fonseca los cuatro juegos de "working memory". Junto con

Jordi Gich Fullà, son los responsables de la creación de los tours virtuales para la rehabilitación de la memoria episódica.

Carlos Andradas: Doctor en ciencias exactas. Vicerector Universidad Complutense de Madrid. Cesión del libro “Póngame un kilo de matemáticas”.

Márius Serra Roig: Filólogo y periodista. Cesión de los “enigmarius” y libro “verbalia”

Fernando Blasco Contreras: Doctor en ciencias exactas. Profesor Universidad Politécnica de Madrid. Elaboración de ejercicios de matemagia, cuadrados matemáticos y series de números.

Josep Grané Manlleu: Doctor en ciencias exactas. Catedrático UPC. Coordinador del grupo “Estalmat”. Elaboración de problemas matemáticos con pistas para solucionarlos. Del grupo “Estalmat”, participaron 12 profesores: Albert Armenteras Capdevila, Luís Almor Fuster, Marta Berini López, Antoni Gomà Nasarre, Daniel Bosch Blanch, Mireia López Beltrán, Victoria Oliu Subirana, Gabriel Plana Villegas, Carles Romero Chesa, Lourdes Figueras Ocaña y Elisabet Saguer Canadell.

Miquel Noguera Batlle. Doctor en ciencias exactas. Profesor Universitat Politécnica de Catalunya. Elaboración ejercicios de papiroflexia con fotografías y pasos intermedios.

Faustino Diéguez Vide: Doctor en Filología Románicas (lingüística). Profesor titular de lingüística. Universidad de Barcelona. Elaboración de ahorcados, cruzadas, sudokus, sopas de letras temáticas (vehículos, animales, deportes e instrumentos).

Museo Thyssen-Bornemisza: donación de las visitas virtuales de 4 salas para desarrollar material de rehabilitación de la memoria a partir de los cuadros expuestos.

Biogen Idec, Merck Serono, Bayer Healthcare i Teva. Aportaciones económicas para la realización del proyecto.

#### **4.4. Eficacia del “Projecte EM-line!”: Diseño del estudio piloto.**

##### **4.4.1. Objetivo del estudio:**

Valorar la eficacia del “Projecte EM-line!” como instrumento para la rehabilitación cognitiva en pacientes afectados de EM.

##### **4.4.2. Material y métodos**

###### **4.4.2.1. Metodología:**

Estudio prospectivo de intervención, randomizado y simple ciego.

Grupo experimental: Se propone un diseño de intervención de tipo A-B-A' donde :

A: Exploración neuropsicológica basal

B: Tratamiento de rehabilitación cognitiva con el material desarrollado del “Projecte EM-line!” con 2 sesiones semanales de 60 minutos reales (75 minutos programados) de duración durante seis meses (26 semanas).

A': Exploración neuropsicológica después del tratamiento de rehabilitación

Grupo Control: diseño de intervención tipo A-A'.

Dos especialistas en neuropsicología realizaron las exploraciones cognitivas basales. Las exploraciones posteriores a la intervención fueron realizadas por neuropsicólogas en formación del máster de neuropsicología de la Universidad Autónoma de Barcelona. Estos dos últimos clínicos eran ciegos a la asignación de los pacientes al grupo de tratamiento.

Las sesiones de rehabilitación cognitiva se realizaron en el Hospital Dr. Josep Trueta de Girona y fueron realizadas por cuatro psicólogas contratadas por el IDIBGi (Institut d'Investigació Biomèdica de Girona) que habían sido formadas para tal efecto con el “Projecte EM-line!”.

Además los pacientes debían realizar en su domicilio un ejercicio diario de no más de 5 minutos. El ejercicio estaba impreso en un calendario atemporal.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Dr. Josep Trueta de Girona (Anexo 1).

#### **4.4.2.2. Pacientes:**

De la base de datos de la Unidad de Esclerosis Múltiple del Servicio de Neurología del Hospital Dr. Josep Trueta de Girona, se eligieron 200 pacientes al azar para enviarles por correo postal, una carta y una hoja informativa convocándolos a una reunión explicativa (Anexo 2). La reunión se celebró el lunes 19 de mayo de 2008 a las 20.00 horas. Al terminar la reunión, a los asistentes, se les entregó la hoja de "Solicitud de participación en el "Projecte EM-line!" (Anexo 3).

De los pacientes que decidieron participar en el estudio, se incluyó aquellos que cumplían los criterios de inclusión que previamente habían sido definidos. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado (Anexo 4).

#### **4.4.2.3. Criterios de Inclusión**

Pacientes de ambos sexos entre 20 y 60 años.

Diagnóstico de EM definida clínicamente según criterios de Poser.

Nivel escolar mayor o igual a estudios primarios.

Presentar deterioro cognitivo según los criterios definidos.

#### **4.4.2.4. Criterios de Exclusión**

No estar realizando otro tratamiento de rehabilitación cognitiva en los 6 últimos meses.

Pacientes tratados con esteroides o inmunosupresores durante los últimos 30 días antes de entrar en el estudio.

Pacientes con diabetes mellitus, HTA, hipercolesterolemia, alteraciones tiroideas y otras enfermedades sistémicas.

Pacientes con lesiones cerebrales de otras etiologías diferentes a las provocadas por la propia enfermedad.

Antecedentes de traumatismo craneo-encefálico.

Pacientes con patología neurodegenerativa y/o psiquiátrica grave.

#### **4.4.2.5. Exploraciones clínicas**

Antes y después de recibir tratamiento a ambos grupos se les administró:

Exploración neurológica que incluye EDSS.

Exploración neuropsicológica completa que incluye los siguientes tests: (para una explicación detallada de cada prueba se remite al lector al Anexo 5). En la Tabla 6 se presentan los tests neuropsicológicos utilizados por funciones cognitivas.

**BRB-N** (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in MS) (Rao, 1991):

- Selective Reminding Test (SRT)

- 10/36 Spatial Recall Test (10/36 SPART)
- Symbol Digit Modalities Test (SDMT):
- Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT):
- Word List Generation (WLG)

**FAS** (Benton y cols., 1989).

**Subtest del WAIS III** (Wechsler, 1999): Cubos, Letras y números y dígitos (directos e inversos).

**Trail Making Test A y B** (TMT-A y TMT-B) (Reitan, 1956).

**Boston Naming Test** (BNT): versión estándar de 60 ítems (BNT) (Kaplan y cols., 2001).

**Escala de Impacto de la Esclerosis Múltiple** (MSIS-29) (Hobart y cols., 2001)

**Euro-quo 5D** (Herdman y cols., 2001).

**Hospital Anxiety Depression Scale** (HADS) (Caro y cols., 1992).

**Percepción de control del paciente: expectativas de autoeficacia** (escala 0-100)

**Percepción de control del paciente: expectativas de resultado** (escala 0-100)

Tabla 6: Funciones cognitivas exploradas por los tests utilizados.

Función cognitiva		Tests
Lenguaje		BNT
Memoria a corto plazo		Dígitos directos e inversos (WAIS-III)
Memoria y aprendizaje	Memoria verbal	SRT
	Memoria visual	10/36 SPART
Funciones atencionales y ejecutivas (se incluye en este apartado Working Memory)		TMT-A TMT-B PASAT FAS WLG Cubos (WAIS-III) Letras y Números (WAIS-III)
Praxis constructivas manipulativa		WAIS III- cubos

Velocidad de procesamiento de la información	SDMT TMT-A
--	---------------

#### 4.4.2.6. Criterios para la asignación del grado de deterioro cognitivo

Como criterio de alteración cognitiva en los tests se utilizó 1.5 DE por debajo de la media de la normalización de la prueba. Se utilizó la normalización al castellano de la BRB-N (Sepulcre y cols., 2006). Para los subtests del WAIS-III se utilizó la normalización española publicada por TEA Ediciones (Wechsler, 1999). Para el BNT, se utilizó la normalización española con una muestra de adultos jóvenes (Quiñones-Úbeda y cols., 2004).

A partir de los resultados de la exploración neuropsicológica basal los pacientes fueron asignados a los grupos en función del grado de deterioro cognitivo que presentaban:

De 1 a 3 tests cognitivos alterados: Deterioro Cognitivo Leve

De 4 a 7 tests cognitivos alterados: Deterioro Cognitivo Moderado

≥ 8 tests cognitivos alterados: Deterioro Cognitivo Grave

#### 4.4.2.7. Aleatorización estratificada de la muestra de estudio

Se realizó una aleatorización estratificada con la finalidad de que los grupos fuesen homogéneos en función de la variable “grado de deterioro cognitivo” que presentaban los pacientes.

#### 4.4.2.8. Grupos de Rehabilitación Cognitiva

A las personas que formaron parte del grupo experimental, se les preguntó las preferencias horarias con la finalidad de adaptar sus horarios a los de la rehabilitación. De esta manera, se establecieron cinco grupos de rehabilitación (Tabla 7).

Tabla 7: Horarios de los grupos de rehabilitación y pacientes asignados a cada grupo en función del grado de deterioro cognitivo.

Horario	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes
13:00 / 14:15 h.	Grupo 1A (2 pacientes)				Grupo 1A
16:00 / 17:15 h.	Grupo 2B (5 pacientes)		Grupo 2B		



<b>17:15 / 18:30 h.</b>	Grupo 3 (5 pacientes)		Grupo 3		
<b>18:30 / 19:45 h.</b>		Grupo 1B (4 pacientes)		Grupo 1B	
<b>19:45 / 21:00 h.</b>		Grupo 2A (6 pacientes)		Grupo 2A	

Grupos 1: deterioro cognitivo leve. Grupos 2: deterioro cognitivo moderado. Grupo 3: deterioro cognitivo grave.

#### 4.4.2.9. Adherencia al tratamiento

Debido a que los pacientes realizaban dos tareas: las sesiones de rehabilitación en el hospital y un ejercicio diario en casa con el calendario, se contabilizó la asistencia a las sesiones y se realizó un registro (Anexo 6) con la finalidad de poder conocer la adherencia del tratamiento y poder valorar su efecto en el resultado final.

Se definió como “adherente”, cuando en los dos registros los pacientes (sesiones del hospital y calendario en el domicilio) tenían un porcentaje de cumplimiento de tratamiento superior o igual al 80% de las sesiones.

#### 4.4.3. Análisis estadístico

Para todas las variables del estudio, se calcularon los siguientes estadísticos descriptivos:

- En variables continuas: n y número de missings, media, desviación estándar (DE), mínimo, percentil del 25% (Q1), mediana, percentil del 75% (Q3), máximo.
- En variables categóricas: porcentaje respecto total, n de cada categoría.

Todas las variables se presentaron por grupo de tratamiento (grupo EM-*line!* o grupo control).

Para cada una de los siguientes tests cognitivos: SRT total, 10-36 SpaRT suma total, 10-36 SpaRT delayed recall, SDMT, CLTR, PASAT, WLG, FAS, WAIS-III Puntuación total, cubos WAIS-III, letras y números WAIS-III, BNT, TMT-A y TMT-B, se realizó un análisis de covarianza para la variable **diferencia de la puntuación post-rehabilitación vs. basal** (*variable respuesta*), con el **tratamiento** como *factor fijo* y la **puntuación basal** como *covariable*.

Para los tests cognitivos definidos anteriormente, también se calculó el porcentaje de pacientes con 'mejoría/estabilidad' vs. el porcentaje con 'no mejoría'. Se compararon las frecuencias entre tratamientos mediante un test exacto de Fisher.

También se agruparon los 7 tests cognitivos que se consideraron como 'pruebas de Memoria': SRT total, SRT delayed recall, 10-36 SpaRT total, 10-36 SpaRT delayed recall, LTS, CLTR total y WAIS-III letras y números, calculando el porcentaje de pacientes con 'mejoría/estabilidad' y agrupando los resultados en 3 grupos:

- Mejoría en ninguno, en 1 o en 2 tests
- Mejoría en 3, 4 ó 5 tests
- Mejoría en 6 o en los 7 tests

Se compararon las frecuencias de estos grupos entre tratamientos mediante un test exacto de Fisher.

Por otro lado, se realizó un análisis estratificado de la variable clínica 'grado deterioro cognitivo' por tiempo y tratamiento, para los siguientes tests cognitivos: 10-36 SpaRT, 10-36 SpaRT delayed recall, BNT, WLG, WAIS-III letras y números y TMT-A.

Respecto a la adherencia del tratamiento para los pacientes del grupo *EM-line!*, se estudió su relación con el comportamiento cognitivo de los pacientes mediante un análisis estratificado de la variable 'adherencia del tratamiento' (se definió 'adherencia' como los pacientes que ha tenido al menos un 80% de días de asistencia y un 80% de días que realiza el calendario en casa) para los siguientes tests cognitivos: 10-36 SpaRT, 10-36 SpaRT delayed recall, BNT, WLG, WAIS-III letras y números y TMT-A. La relación entre adherencia y las distintas variables se realizó con un análisis de covarianza para la variable **diferencia de la puntuación post-rehabilitación vs. basal** (*variable respuesta*), con la **adherencia** como *factor fijo* y la **puntuación basal** como *covariable*.

Las variables de calidad de vida también se analizaron mediante modelización estadística. Se realizó un análisis de covarianza como los definidos anteriormente para las variables de calidad de vida: HADS-Ansiedad, HADS-depresión, HADS-Total, EQ-general y MSIS-29-puntuación total.

Las variables de percepción del estado cognitivo se analizaron de igual forma. Además, se estudiaron las relaciones entre variables de percepción de control, de

mejora y el grado de satisfacción mediante correlaciones de Pearson para variables continuas.

## ***5. RESULTADOS***

## 5.1. RESULTADOS DEL PROYECTO EM-line!

Ante la imposibilidad de adjuntar todo el material escrito, manipulativo y informático en este volumen, se ha decidido crear un anexo con ejemplos de cada tipo de material (Anexo 7).

A continuación se describen con precisión los contenidos desarrollados de cada uno de los tipos de material:

### 5.1.1. MATERIAL ESCRITO ( LÁPIZ-PAPEL)

El material escrito se agrupa en las siguientes categorías:

**Problemas matemáticos** (anexo 7, pag. 169): Elaborados por 12 matemáticos del grupo Estalmat (creadores de las olimpiadas de matemáticas de secundaria en Catalunya) coordinados por Josep Grané.

Incluye un total de 151 problemas matemáticos, en los que siempre que fue posible, se generaron pistas para facilitar su resolución, variando el número de éstas en función de la complejidad del problema: desde 2 hasta un máximo de 19 pistas.

Teóricamente, este tipo de aprendizaje se enmarca en el concepto de aprendizaje sin error, para guiar al paciente en caso de tener dudas y poder obtener la solución del problema por si mismo, intentando maximizar la adherencia al tratamiento.

Los 151 problemas creados, con sus pertinentes soluciones, se dividen en 4 niveles de dificultad:

Nivel I: 14 problemas. De ellos, 4 facilitan pistas hasta un máximo de 4 tipos de pistas. A partir de el Nivel I, todos los problemas presentan 2 tipos de pistas básicas.

Nivel II: 59 problemas, llegando algunos a presentar un máximo de 6 tipos de pistas.

Nivel III: 37 problemas, llegando algunos a un máximo de 10 tipos de pistas y 1 problema con 19 tipos de pistas.

Nivel IV: 18 problemas, llegando algunos a un máximo de 9 tipos de pistas y solo 1 necesita 11 tipos de pistas para llegar a la solución.

**Gente de mente** (anexo 7, pag. 177): Variedad de temas del material desarrollado por Agustín Fonseca y Sergio Aldrey (<http://www.imaginartejuegos.com/>). Se han

seleccionado 433 ejercicios + 433 soluciones divididos por 3 niveles de dificultad (Nivel I, Nivel II, Nivel III).

**Memoria:** 47 ejercicios (Nivel I: 13 ejercicios; Nivel II: 28 ejercicios, Nivel III: 6 ejercicios)

**Cálculo:** 54 ejercicios (Nivel I: 1 ejercicio, Nivel II: 29 ejercicios, Nivel III: 24 ejercicios)

**Agilidad mental:** 46 ejercicios (Nivel I: 5 ejercicios, Nivel II: 24 ejercicios, Nivel III: 17 ejercicios)

**Inteligencia verbal:** 46 ejercicios (Nivel I: 20 ejercicios, Nivel II: 15 ejercicios, Nivel III: 11 ejercicios)

**Orientación espacial:** 44 ejercicios (Nivel I: 20 ejercicios, Nivel II: 19 ejercicios, Nivel III: 5 ejercicios)

**Atención:** 25 ejercicios (Nivel I: 7 ejercicios, Nivel II: 12 ejercicios, Nivel III: 6 ejercicios)

**Lógica:** 44 ejercicios (Nivel I: 13 ejercicios, Nivel II: 28 ejercicios, nivel III: 3 ejercicios)

**Inteligencia numérica:** 68 ejercicios (Nivel I: 17 ejercicios, Nivel II: 30 ejercicios, Nivel III: 21 ejercicios)

**Lenguaje y Comunicación:** 61 ejercicios (Nivel I: 20 ejercicios, Nivel II: 23 ejercicios, Nivel III: 18 ejercicios)

**Enigmarius** (anexo 7, pag. 178): El término enigma proviene del latín *aenigma* (dicho o cosa que no se puede comprender o que no logra interpretarse). Un enigma también es un conjunto de palabras de sentido encubierto para que el mensaje sea de difícil entendimiento.

Se han recopilado 114 enigmas creados por Màrius Serra (Escritor y Enigmista) los cuales disponen de cómo máximo 5 tipos de pistas para poder resolver la palabra oculta. En el caso que con las pistas no se averigüe la palabra enmascarada puede consultar directamente la solución.

**Verbalia** (anexo 7, pag. 182): Consta de 10 tipos de ejercicios extraídos del libro de Màrius Serra y editado por Editorial Empúries.

Las actividades consiste en crear el mayor número de palabras posibles partiendo de un sola palabra.

**Sopa de letras y cruzadas** (anexo 7, pag. 183): Material desarrollado por Faustino Dieguez-Vide.

Consta de 24 sopas de letras y 24 cruzadas, creadas en base a 4 temáticas diferentes (deportes, instrumentos musicales, animales y vehículos) y ordenadas en 3 niveles de dificultad. Creadas 2 versiones paralelas, en castellano y en catalán, para favorecer a los pacientes en su ejecución en función del idioma materno.

Los pacientes deben averiguar el nombre de las imágenes mostradas para poder llevar a cabo la sopa de letra o cruzada correspondiente.

Sopa de letras (anexo 7, pag. 183): Se presentan al menos 3 ejercicios por cada área temática ordenados por nivel de dificultad. En total 24 ejercicios y 120 imágenes.

En este ejercicio, para aumentar la demanda cognitiva, se han modificado las instrucciones del juego original: El paciente primero tiene que memorizar una serie de imágenes (la cantidad de éstas, depende del grado de afectación) y tras su ocultación, debe buscar las imágenes memorizadas en la matriz.

De esta forma, cambiando la instrucción del pasatiempo original, estamos estimulando diferentes funciones cognitivas a la vez (conversión de imagen a palabra, aprendizaje y memoria visual, memoria de trabajo....).

Cruzadas (anexo 7, pag. 185): Se presentan al menos 3 ejercicios por cada área temática ordenados por nivel de dificultad. En total 24 ejercicios y 120 imágenes utilizadas.

**Matemagia** (anexo 7, pag. 187): Material creado por Fernando Blasco. La matemagia es el resultado de unir 2 disciplinas: la magia y las matemáticas. El objetivo es trabajar conceptos matemáticos sencillos a través del juego de la magia, consiguiendo que el esfuerzo requerido por el paciente sea más ameno.

Estos ejercicios constan de 3 grandes tipos de actividades, las cuales se describen a continuación:

**Cuadrados matemáticos** (anexo 7, pag. 187): Tablero de 8 filas y 8 columnas donde cada cuadrícula tiene asignado un número concreto. A su vez disponemos de una serie lógica de 5 números y el paciente debe averiguar cual es el sexto número que completa esa serie. La manera de llegar a la solución

es ir trazando movimientos en la cuadrícula a modo de juego de ajedrez (por ejemplo: derecha derecha, derecha arriba, siguiendo los números de una misma serie). En total hay 2 cuadrados con 10 series cada uno.

**Series lógicas** (anexo 7, pag. 188): Conjunto de series de números incompletas en las que el paciente debe encontrar el criterio lógico-matemático para poder completarla de forma correcta. Se dispone de 30 series divididas en 3 niveles de dificultad: (Nivel I: 4 ejercicios; Nivel II: 12 ejercicios; Nivel III: 23 ejercicios).

**Juegos de matemagia** (anexo 7, pag. 190): 10 juegos en los que se van planteando diferentes pasos a seguir, el paciente debe ir realizando todos los pasos para posteriormente comprobar el resultado de sus acciones.



### 5.1.2. MATERIAL MANIPULATIVO

**Estructuro** (anexo 7, pag. 192): Juego manipulativo distribuido por Nathan ed. que contiene 32 cubos con las caras pintadas del mismo color (rojo, amarillo, azul). El juego consiste en reproducir las construcciones. 90 fichas organizadas en 4 niveles de dificultad (A,B,C,D):

Serie A: 31 fichas en las cuales se reproduce la forma de la figura.

Serie B: 23 fichas que se reproducen en función de la orientación y el color.

Serie C: 34 fichas que se reproducen en función de la medida.

Serie D: 12 fichas que se reproducen a partir de una visión frontal de la figura.

**Volúmenes a construir** (anexo 7, pag. 193): Juego distribuido por Nathan ed. El objetivo del juego es la creación de figuras geométricas, poliedros semi-regulares, poliedros regulares y otros. Se van construyendo las figuras a partir de ensamblar pequeños palos con uniones que facilitan la construcción de la figura. Nivel de dificultad creciente en función de la figura a realizar, aunque estos niveles no están delimitados cualitativamente.

**Krur** (anexo 7, pag. 193): Juego tradicional del Sahara occidental y Mauritania. Consta de un tablero de madera, con un número par de agujeros por fila. Las piezas de juego pueden ser semillas o fichas ovaladas. Se juega con 4 semillas por agujero al inicio de la partida con siembra encadenada. El objetivo del juego consiste en dejar al adversario sin semillas para jugar. Para ello, se deberá utilizar la planificación, el cálculo mental y la estrategia para poder anticipar los propios movimientos y los movimientos del contrario.

**Papiroflexia** (anexo 7, pag. 194): También conocido como ORIGAMI (De Ori= plegar y Kami= papel), se considera a la papiroflexia el arte de hacer determinadas figuras con papel. Los ejercicios de papiroflexia que incluye este proyecto han sido creados por Miquel Noguera Batlle. Cada ejercicio incorpora diferentes fotografías para poder avanzar paso a paso hasta la consecución de la figura.

7 ejercicios: 4 figuras simples y 3 figuras complejas ordenados por niveles de dificultad atendiendo a tres tipos de criterios: dificultad procedimental (comprensión de cómo y dónde se tienen que realizar los pliegues o de qué manera se tienen que encajar las piezas), dificultad motriz (precisión manual necesaria par la ejecución de los pliegues o coordinación manual en las diferentes piezas), y dificultad atencional.

**Juegos bimanuales** (anexo 7, pag. 196): Material creado por Jordi Gich Fullà. Diez ejercicios de coordinación bimanual, que requieren la realización de diferentes movimientos con las dos manos y/o piernas a la vez (Ej: hacer la forma circular con la mano derecha en el estómago y con la mano izquierda darse pequeños golpes en la cabeza).

**Tangram:** juego tradicional chino hecho con un cuadrado dividido en siete piezas (un paralelogramo, un cuadrado y cinco triángulos) que hay que ordenar para lograr diseños específicos. Durante el periodo de rehabilitación se realizan modelos de 7 piezas con 36 modelos para reproducir por orden de complejidad. Si durante la ejecución de éste, los pacientes presentan problemas para encontrar la solución, se administra la figura fragmentada en la que pueden verse los márgenes de las piezas. En este proyecto se utilizó el tangram de 7 piezas distribuido por Miniland SA.

**Calendario** (anexo 7, pag. 196): Con independencia de los ejercicios que se realizaban en las dos sesiones semanales de 75 minutos a las que los pacientes asistían al hospital, se diseñó, gracias a la idea del Dr. Violant, un calendario atemporal en el que el paciente, con la ayuda de la familia tuviese que solucionar un reto diario. Se hizo un registro diario de esta actividad, en el que los pacientes debían anotar si habían realizado, o no, la tarea propuesta. Se incorporaron 4 tipos de juegos, que se iban alternando durante los 145 días previstos. Además, se introdujeron 2 tipos de actividades diferentes: resolver un enigma con una palabra enmascarada y contemplar una fotografía para después escribir la sensación provocada por ésta. Así, cada día, los pacientes debían realizar un reto, un enigma y observar una fotografía. En caso de que surgiera alguna dificultad, podían realizar la tarea con ayuda de la solución.

El calendario se compone de los siguientes juegos:

**Soma 4** (anexo 7, pag. 197): Consta de 4 piezas de madera que se acoplan entre sí con el objetivo de reproducir tanto figuras planas (2 dimensiones), como con volumen (3 dimensiones): en total 22 figuras diferentes.

**Lanzadera espacial** (anexo 7, pag. 197): Consta de 1 tablero de 25 x 5 cm. y 5 fichas de diferentes colores (verde, naranja, amarillo, lila y rojo). El objetivo del juego es conseguir que la pieza roja se sitúe en la casilla central del tablero. Las piezas se

deben mover en línea recta, horizontal o vertical, pero no en diagonal. El movimiento de una ficha finaliza cuando se encuentra con otra, quedándose en la casilla anterior. Cada día que se realiza el reto, las fichas parten de posiciones diferentes en el tablero. En total se dispone de 21 tipos de posiciones diferentes.

**Solitaire Hoppers** (anexo 7, pag. 198): Juego creado por Nob Yoshigahara y comercializado por ThinkFun ([www.ThinkFun.com](http://www.ThinkFun.com)). Distribuido en España por Mercurio distribuciones. Consta de 1 tablero y 12 figuras (11 ranas verdes y 1 rana roja). El objetivo del juego es que, realizando diferentes movimientos, al final quede en el tablero solamente la rana roja. Un movimiento consiste en saltar por encima de una rana situada en la casilla contigua. A continuación, la rana que ha sido saltada se retira del tablero. No se permite saltar dos ranas seguidas ni colocar una rana en una casilla ocupada por otra rana. El juego tiene 4 niveles de complejidad (aprendiz, intermedio, avanzado y experto). Cada nivel tiene 10 ejercicios.

**Tangram 5** (anexo 7, pag. 198): Modelo con 5 piezas magnéticas, en total se dispone de 26 figuras a reproducir. En caso de tener alguna dificultad se puede consultar la solución y realizarla con ésta delante.

### 5.1.3. MATERIAL INFORMÁTICO:

#### **Juegos informáticos** (anexo 7, pag. 199):

El material informático consta de un CD con juegos. Este CD es el recopilatorio de 26 juegos de ordenador, que fueron descargados de la red de internet. Se seleccionaron juegos que cumplieran dos variables: descarga gratuita y accesibilidad a modificar sus instrucciones internas (velocidad de presentación de estímulos, etc...).

En la creación de este recopilatorio de material estuvieron trabajando, en diferentes fases: Rafael Garcia, Jordi Freixanet, Josep Quintana y Mariano Cabezas, del Institut d'Informàtica i Aplicacions de la Universitat de Girona, y Eva Palacios, Emma Rodríguez Noriega, Rebeca Menéndez y Jordi Gich, del Servicio de Neurología del Hospital Dr. Josep Trueta de Girona.

Los juegos fueron clasificados en función de los parámetros cognitivos que estimulaban.

#### **Juegos de cálculo y lógica** (anexo 7, pag. 199):

**Awalé:** El awalé es uno de los juegos más antiguos del mundo. Se originó en África hace más de 3.000 años. El awalé es el típico y el más conocido Mangala de 12 hoyos (un Mangala es cualquiera de los juegos que se desarrolla sobre un tablero con agujeros donde se van distribuyendo semillas de agujero en agujero, una a una).

En función de la región de África, puede recibir distintos nombres, así en África oriental se conoce como Bao, en el Norte como Krur, en el centro como Akon o Kisolo, y en la zona austral como M'palé.

Los principios del awalé:

**«Sembrar como es debido si se quiere cosechar como es debido.»**

**«Quien espere recibir, debe aprender a dar.»**

Todos los juegos Mangala tienen una serie de características en común que es lo que los hace tan atractivos desde un punto de vista pedagógico y de diversión. Algunos de los principales rasgos de la filosofía awalé son:

Las tiradas se desarrollan en 2 fases: **sembrar y cosechar**

Se juega sobre un **tablero con un número variable de agujeros**. Los agujeros es donde se siembra y donde se cosecha.

**Las fichas de los Mangala (normalmente semillas) son indiferenciadas**, todas iguales. Y no pertenecen a ningún jugador. Se aplica el dicho *“Las semillas son de quien las necesita. Quién mejor siembra, mejor cosechará”*.

En el awalé hay 2 normas fundamentales:

1. **“No se puede eliminar al adversario”**. Se entiende que cuando se destruye al adversario, también se destruye la tierra que él cultiva. Quien lo hiciera por error, perdería la partida. Se aplica el dicho *“Quien destruye la tierra donde cosecha, no podrá cosechar nunca más”*.

2. **“No se puede dejar pasar hambre al adversario”**. Esto significa que si nuestro rival se queda sin semillas, debemos ceder de las nuestras para que pueda seguir jugando.

El objetivo del juego es conseguir el máximo número de semillas. En total se disponen de 48 semillas, por lo tanto se necesitan al menos 25 semillas para ganar el juego. Se conseguirá un empate en el caso que ambos jugadores posean 24 semillas.

**Codebreaker:** Juego de estrategia que estimula la planificación. El juego consiste en descifrar un código secreto formado por 4 colores, en un máximo de 10 intentos.

Hay tres niveles de dificultad:

Nivel inicial: el ordenador genera un código de 4 colores a partir de 6 colores (posibles códigos: 1.296).

Nivel intermedio: código de 4 colores a partir de 7 colores (posibles códigos: 2.401).

Nivel avanzado: código de 4 colores a partir de 8 colores (posibles códigos: 4.096).

El juego ofrece pistas: En la parte izquierda de la pantalla nos dice el número de colores que están presentes en el código y el número de colores que están bien ubicados en el código secreto.

A partir de estos 2 parámetros, debemos razonar las posibilidades y encontrar la solución. Consideramos que el nivel inicial del juego es complejo.

**Thinkin:** Formado por diferentes juegos de cálculo, razonamiento y memoria. Hay dos opciones: “prácticas” y “examen”. Los juegos son los mismos en ambas opciones, pero en la opción de “prácticas” podemos seleccionar el juego y en la opción “examen” el ordenador selecciona 5 ejercicios de los 10 posibles. Los juegos son los siguientes:

1. Álgebra: operaciones matemáticas. Con un tiempo de 60 segundos, se presentan operaciones que el paciente tiene que resolver mentalmente (Ej:  $14 \times 3 = 42$ ).

2. Signo: Operaciones de álgebra en las que el paciente debe asignar el signo correspondiente (sumar, restar, multiplicar o dividir).

3. Contar dinero: Aparecen dos grupos con diferentes monedas cada uno. El objetivo del juego es seleccionar el grupo de monedas con más dinero.

4. Contar monedas: En la pantalla aparecen un grupo de monedas. El objetivo del juego contar el dinero que hay en el grupo.

5. Lógica: El objetivo del juego es acertar el número que corresponde en la casilla.

6. Buscar pareja: El objetivo del juego es aparejar las cartas por cantidad (pueden presentarse números, formas geométricas...).

7. Buscar única: El objetivo es buscar la única carta que no tenga pareja.

8. Memorizar el número: En la pantalla aparece un número durante un breve espacio de tiempo y luego desaparece. Se debe recordar el número y escribirlo.

9. Memorizar fichas.

10. Simón: Se tiene que reproducir la secuencia de colores que se han iluminado anteriormente.

En todos los juegos de la opción de prácticas la puntuación es el número de aciertos menos el número de errores durante 60 segundos.

En la opción de examen, la puntuación total es el promedio de los 5 juegos en los que se ha examinado, seleccionados por el sistema.

**Gtans:** Tangram de 7 piezas con posibilidad de realizar 157 diseños. Se puede pedir ayuda al programa de dos formas distintas:

1. Pedir que muestre un pieza concreta.

2. Pedir que muestre la silueta de la figura que tenemos que reproducir.

No se puntúa.

**Tuxmath:** Variante con operaciones matemáticas del juego de mesa "Screabble". Hay 4 niveles de dificultad:

Nivel I y II: Se pueden hacer sumas y restas.

Nivel III y IV: sumas, restas, multiplicaciones y divisiones.

El objetivo del juego es formar expresiones matemáticas correctas con los números y símbolos disponibles. Cuando mayor sea la expresión matemática más puntuación se puede conseguir.

**Mahjong:** Está formado por diferentes piezas con imágenes, el objetivo del juego es eliminar todas las piezas formando parejas. Las parejas se podrán hacer con piezas que contengan el mismo símbolo o que compartan la misma temática.

**Connecta 4:** El objetivo del juego es conseguir 4 fichas en línea del mismo color. Estas fichas pueden estar en línea horizontal, vertical o diagonal. Hay tres niveles de dificultad.

**Ajedrez:** Cada partida se realiza contra el ordenador, el objetivo es hacer “jaque mate” al rey contrario.

**Traffic:** Juego en el que se presenta un tablero con piezas de distintos colores que se pueden desplazar, de forma prefijada, en vertical o en horizontal. El objetivo es hacer los movimientos necesarios para hacer que la ficha de color rojo pueda salir del tablero. A medida que superamos el ejercicio, aumenta la complejidad. El juego tiene 5 niveles de dificultad con 5 ejercicios cada uno.

**Sudoku:** hay dos modalidades con dificultad desigual: formas (más fácil) y números, ambas con dificultad creciente a medida que se van solucionando. El objetivo del juego es rellenar la parrilla con todos los números (del 1 al 9) sin que coincidan el mismo ni en la misma columna ni fila.

**Juegos de memoria** (anexo 7, pag. 200):

**Vertical 1 y Vertical 2:** Los juegos **Vertical** estimulan la red cortical de la memoria de trabajo. Es un procesamiento en paralelo de la información, en el cual el paciente tiene que mantener en el buffer si el/los estímulos se han presentado con anterioridad. Al inicio se muestra en la pantalla una palabra (o dos, en función de la versión) que el paciente tiene que memorizar y a continuación ésta/s desaparecen. A partir de este momento, se presentan palabras de una en una (o dos en dos) y al final de la presentación, el estímulo aparece de nuevo y se pregunta al paciente si ha aparecido el/los estímulo/s aprendido/s.

**Vertical 3:** A diferencia de las dos versiones anteriores, en ésta, los estímulos aprendidos no vuelven a aparecer de nuevo en la fase de recuerdo.

En las tres versiones del juego, a medida que el juego avanza, aumenta la velocidad de presentación de los estímulos.

**Horizontal 1, Horizontal 2 y Horizontal 3:** juegos equivalentes a los tres anteriores, exceptuando la presentación de las palabras, que transcurren de forma horizontal, de izquierda a derecha de la pantalla.

**Concentration:** Juego que estimula la memoria visual y la localización espacial. En la pantalla aparecen tres opciones de matriz (pequeña de 4x3, mediana de 4x4 y grande de 6x6). En función del nivel de complejidad, se elige una u otra y se inicia el juego. El objetivo del mismo es encontrar parejas de imágenes presionando sobre las incógnitas que aparecen en la matriz, y que dejan ver una imagen que desaparece hasta que se encuentra su pareja.

**Lpairs:** versión del juego anterior ("Concentration"), que contiene más opciones de matriz (desde 4x4 hasta 8x5). Aparece una matriz con diferentes parejas de imágenes, pasados unos segundos, estas imágenes desaparecen y es entonces cuando empieza el juego. El objetivo del juego es encontrar el mayor número de parejas en el menor número de intentos y de tiempo posible.

**Juegos de lenguaje** (anexo 7, pag. 200):

**Anagramarama:** juego de estimula los circuitos frontales con la semántica. El paciente tiene que ir formando palabras de 3 a 7 letras. Hay un límite de tiempo de 5 minutos y se otorgan puntos en función de la longitud de la palabra.

**Refranes:** Se tiene que ordenar la frase correctamente formando un conocido refrán.

**Hangman (ahorcado):** Juego que estimula las funciones lingüísticas y las ejecutivas. En la pantalla aparece el abecedario y un determinado número de líneas que indican el número de letras de la palabra que debemos descubrir. Se trata, con menos de 7 errores de adivinar la palabra. A medida que cometemos errores, se simbolizan en la parte superior de la pantalla por sogas de ahorcado. Se presenta en tres niveles de dificultad.



**Word Hunt:** Se muestra una sopa de letras, una serie de palabras (presentadas por campos semánticos: ciudades, frutas...) y un cronómetro que va contando hacia atrás. El objetivo del juego es encontrar todas las palabras de la lista en la sopa de letras antes que el cronómetro llegue a cero.

Las palabras pueden estar en horizontal, vertical o diagonal e incluso escritas en los dos sentidos: izquierda-derecha o derecha-izquierda.

**Juego de orientación espacial** (anexo 7, pag. 201):

**Tetris:** Distintas figuras geométricas caen de la parte superior de la pantalla. El jugador no puede impedir esta caída pero puede decidir la rotación de la pieza (0°, 90°, 180°, 270°) y en qué lugar debe caer. Cuando una línea horizontal se completa, esa línea desaparece y todas las piezas que están por encima descienden una posición, liberando espacio de juego y por tanto facilitando la tarea de situar nuevas piezas. La caída de las piezas se acelera progresivamente. El juego acaba cuando las piezas se amontonan hasta salir del área de juego.

**Juegos de velocidad de procesamiento (reacción)** (anexo 7, pag. 201):

**SDLPong:** Versión para ordenador de uno de los primeros video juegos que se comercializaron ("Pong"). Se trata de una partida de ping-pong contra el ordenador. El objetivo del juego es devolver la pelota al contrario y que éste no consiga tocarla. Para desplazarse por la pista se utilizan las flechas del teclado y la barra espaciadora para lanzar la pelota.

**Lbreakout:** Juego que estimula la velocidad y el procesamiento visuoespacial. En la parte superior de la pantalla aparecen unos rectángulos y en la inferior el cursor, que se controla con el ratón, y una pelota colocada encima de él. Cuando la pelota impacta con los rectángulos, éstos se desintegran y se suman puntos. Los rectángulos son rebotados hacia la posición del jugador y se establece de esta forma un intercambio de golpes.

A medida que transcurre el juego, éste ofrece al jugador la oportunidad de obtener funciones especiales o puntos suplementarios, para distraer su atención e intentar que cometa errores. Inicialmente se dispone de 6 oportunidades. Si se superan 20.000 puntos, se termina el juego y el programa ofrece la opción de canjear 20.000 puntos y continuar el juego.

### **Habitaciones virtuales** (anexo 7, pag. 202):

Material ideado y desarrollado por Agustín Fonseca García y Jordi Gich Fullà. Material de nueva creación que combina la utilización de técnicas virtuales con los conocimientos cognitivos del procesamiento de la memoria. Es un material para la estimulación de todos los procesos relacionados con el aprendizaje y la memoria.

Se presentan una serie de habitaciones virtuales, en las que el paciente tiene que aprender un texto escrito determinado con una imagen visual de soporte sin límite de tiempo. Una vez aprendido, el paciente responde de forma espontánea a una serie de preguntas sobre el texto. Si es incapaz de recuperar la información aprendida, tiene la opción de elegir la respuesta correcta en un desplegable con 4 opciones. Con esta metodología, se intenta potenciar el aprendizaje de nuevo material, la evocación en memoria diferida y sin ayuda (libremente) y, en el caso de tener dificultades en este proceso, se accede a la fase de reconocimiento.

Para crear un material atractivo para los pacientes y mejorar la adherencia al tratamiento se seleccionaron tres temáticas: Maravillas del mundo, historia del cine y arte (Museo Thyssen-Bornemisza). Las habitaciones virtuales están interconectadas a través de unos pasillos que permiten cambiar de unas salas a las otras.

### **Salas virtuales de las maravillas del mundo:**

En 9 habitaciones se presentan las 7 maravillas del mundo moderno, a las que se ha añadido La Gran Pirámide de Egipto como Maravilla Honorífica y un resumen de Las Nuevas Maravillas del Mundo. Cada habitación contiene 4 fotos con su correspondientes texto explicativo, y cada foto, 5 preguntas. En total hay 180 preguntas. Las 9 habitaciones son:

- El Coliseo de Roma (Italia)
- Chichén Itzá (Méjico)
- El Cristo Redentor de Rio de Janeiro ( Brasil)
- La ciudad de Petra (Jordania)
- El Taj Mahal en Agra (India)
- La gran muralla(China)
- La ciudad de Machu Picchu ( Perú)
- La Gran Pirámide (Egipto)
- Las nuevas Maravillas del mundo

### **Salas virtuales de la historia moderna del cine** (anexo 7, pag. 202):

Se trata de 10 habitaciones que presentan, por décadas, la historia moderna del cine con películas de gran éxito. Cada habitación contiene 4 fotos, cada una representa una película y 5 preguntas por película. En total contienen 200 preguntas.

Clásicos I: Lo que el viento se llevó; Casablanca;; Ciudadano Kein; Cantando bajo la lluvia;

Clásicos II: Ben-hur; Psicosis; El mago de Oz ; Desayuno con diamantes.

Años 70 I: El padrino; La guerra de las galaxias; El exorcista; Grease; Años 70 II: Rocky; Cabaret; Annie Hall; Taxi driver.

Años 80 I: ET.; Volver a empezar; Memorias de África; Indiana Jones.

Años 80 II: El último emperador; Poltergeist; Flashdance; Carros de fuego.

Años 90 I: Braveheart; Eduardo Manostijeras; El silencio de los corderos; Pretty woman.

Años 90 II: Lista de Schindler; Titanic; American Beauty; Parque Jurásico.

Años 2000 I: Gladiator; Moulin Rouge; El señor de los Anillos; Amélie.

Años 2000II: Hable con ella; Brokeback Mountain; No es país para viejos; Kill Bill.

### **Salas virtuales del Museo Thyssen-Bornemisza** (anexo 7, pag. 206):

Dos salas (sala 23 y sala L) que se ubican en la primera planta del museo y en las cuales hay cuadros del impresionismo americano (primeras vanguardias, cubismo y orfismo). Dos salas (sala 33 y sala F) físicamente ubicadas en la segunda planta del museo en las cuales hay cuadros de pintura italiana del siglo XVII y del primer impresionismo.

Sala 23: Se presentan 10 cuadros, cada uno con 5 preguntas. (50 preguntas en total)

**Nicolaes Maes:** *El tamborilero desobediente*

**Jan Havicksz Steen:** *Autorretrato con laúd*

**Adriaen van Ostade:** *Interior de una taberna*

**Gabriel Mestu:** *La cocinera.*

**David Teniers II:** *Fumadores en un interior*

**Peeter Ste Neeffs I:** *Interior de una Iglesia*

**Emanuel de Witte:** *Interior de un Iglesia*

**Pieter Hendricksz de Hooch:** *Interior con una mujer cosiendo y un niño*

**Gerrit Dou:** *Joven a la ventana con una vela.*

Sala L: Se presentan 22 cuadros y 1 escultura, cada uno con 5 preguntas (115 preguntas en total).

**Paul Gauguin:** *Idas y venidas; Martinica; En el gallinero; La calle Jouvenet en Rouen; Lilas; Mata Mua (Erase una vez); Hoguera junto a una ría; Perros corriendo en el prado.*

**Pierre Bonnard:** *El Sena en Vernon; Claro de sol; el camino encajonado; El establo (vaca en la cuadra).*

**Emile Bernard:** *Los acantilados de Le Pouldu; Interior de una tienda en Pont-Aven; La Anunciación; Bañistas.*

**Edouard Vuillard:** *Bajo los árboles.*

**Maurice Denis:** *La corona de margaritas.*

**Paul Serusier:** *Dos bretonas bajo un manzano en flor.*

**Henri de Toulouse-Lautrec:** *Los jockeys.*

**Edgar Degas:** *El estanque en el bosque.*

Escultura: **Paul Gauguin:** *Cabeza de muchacha.*

Sala 33: Se presentan 6 cuadros, con 5 preguntas cada uno (30 preguntas en total).

**Edgar Degas:** *En la sombrerería; Bailarina basculando (Bailarina verde).*

**Henri de Toulouse-Lautrec:** *Gaston Bonnefoy.*

**Paul Cézanne:** *Retrato de un campesino.*

**Pierre Bonnard:** *Retrato de Misia Godebska.*

**Paul Gauguin:** *Hombre en la carretera (Rouen).*

Sala F: 16 cuadros, con 5 preguntas cada uno (80 preguntas en total).

**Eastman Johnson:** *El campamento para la fabricación de azúcar de arce. La despedida.*

**Charles Marion Russell:** *Los "piegan" preparándose para robar caballos a los "crow".*

**Albert Bierstadt:** *Puesta de sol en Yosemite.*

**Martin Johnson Heade:** *Pantanos en Rhode Island. Pantanos en Jersey.*

**William Tylee Ranney:** *El destacamento de exploradores.*

**Alfred Thompson Bricher:** *Contemplando el mar. Día nublado. Vista costera.*

**John George Brown:** *Una clientela dura.*

**Samuel S Carr:** *Niños en la playa.*

**Paul Lacroix:** *Abundancia del verano*

**John George Brown:** *El matón del vecindario.*

**Worthington Whittredge:** *El arco iris, otoño, Catskil.*

**Winslow Homer:** *Escena de playa.*

### **Juegos de working memory**

Se diseñaron 4 juegos (anexo 7, pag 206). El objetivo de éstos es la estimulación de las funciones que requieren la participación de la memoria de trabajo, en especial para esas actividades que requieran realizar dos tareas a la vez.

**Letras** (anexo 7, pag. 207): Juego de atención y memoria de trabajo en el que se presentan una determinada cantidad de letras sin conexión entre ellas y que parpadean en la pantalla. El paciente tiene que memorizar la secuencia de letras. Posteriormente desaparece una de las letras, el objetivo del juego es saber que letra ha desaparecido. Hay 5 niveles de dificultad.

**Anagramas** (anexo 7, pag. 207): Juego en el que se presenta una palabra en la pantalla. Una vez memorizada, el paciente tiene que ordenar alfabéticamente las letras de la palabra. Hay 5 niveles de dificultad.

**Operaciones** (anexo 7, pag. 208): Juego de cálculo y agilidad mental. En la pantalla van apareciendo números con un determinado signo aritmético (sumar, restar, multiplicar y dividir). El paciente tiene que ir calculando mentalmente las operaciones que se muestran. Hay 5 niveles de dificultad.

**Cuentacubos** (anexo 7, pag. 208): Juego de orientación espacial y cálculo, en el que se presentan figuras compuestas por diferentes números de cubos. El objetivo del juego es determinar el número de éstos. El paciente puede rotar en todas direcciones la perspectiva de la figura. Hay 4 niveles de dificultad.

## 5.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO PILOTO

### 5.2.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

De los 62 pacientes que asistieron a la reunión informativa tras el envío postal de información a 200 pacientes, 46 mostraron su intención de participar en el estudio. De éstos, 2 pacientes fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión definidos (estaban recibiendo rehabilitación cognitiva en la FEM) y 1 paciente por cambiar de lugar de residencia (Figura 4).

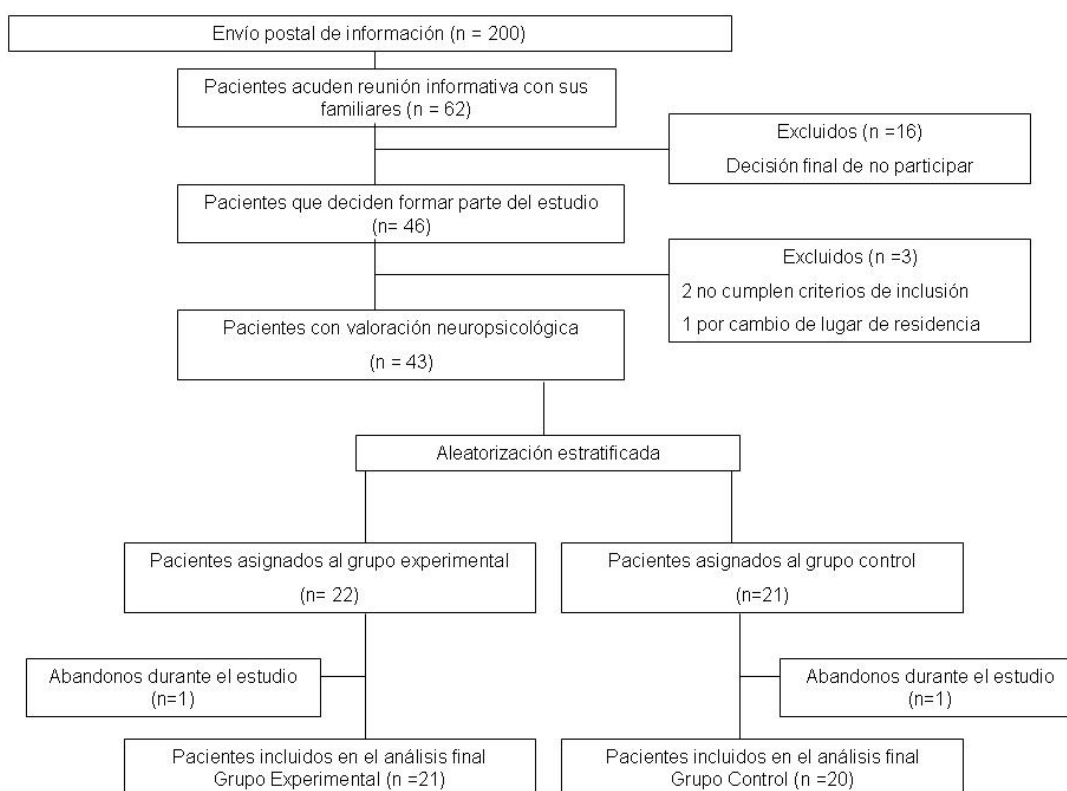


Figura 4. Diagrama de participación de pacientes en el estudio

Así, se incluyeron en el estudio un total de 43 pacientes, con una edad media  $\pm$  desviación estándar (DE) de  $44,8 \pm 8,9$  años, siendo 29/43 mujeres. Tras la aleatorización estratificada, en función de los resultados de la exploración neuropsicológica basal que clasificó a los pacientes según su grado de deterioro cognitivo, 22/43 se asignaron al Grupo EM-*line!* y 21/43 al Grupo control.

Para evaluar la homogeneidad de los grupos se valoraron las siguientes variables basales, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos:

edad, sexo, nivel de estudios, estado de actividad laboral, años de evolución de la enfermedad, años desde el diagnóstico de la enfermedad, tipo de esclerosis múltiple, puntuación en la escala EDSS y grado de deterioro cognitivo.

Las características demográficas y basales de los pacientes se recogen en la Tabla 8.

Tabla 8. Características demográficas y basales de la muestra.

	<b>Grupo Control (n=21)</b>	<b>Grupo Em-line! (n=22)</b>	<b>P-valor</b>
<b>Edad (años)</b>			
Media (DE)	44 (8,3)	45,5 (9,6)	0,5768*
Rango	(24-57)	(27-59)	
<b>Género - % (nº pacientes)</b>			
Mujeres	61,9% (13)	72,7% (16)	0,4490**
<b>Nivel estudios- porcentaje (nº pacientes)</b>			
Primarios	38,1% (8)	13,64% (3)	0,0792**
Secundarios	57,1% (12)	63,6% (14)	
Superiores	4,7% (1)	22,7% (5)	
<b>Laboralmente activos- porcentaje (nº pacientes)</b>			
Si	42,8% (9)	54,5% (12)	0,4434**
<b>Tipo de EM - porcentaje (nº pacientes)</b>			
EMRR	80,9% (17)	95,5% (21)	0,1853**
EMSP	19,1% (4)	4,5% (1)	
<b>Años evolución de la enfermedad</b>			
Media (DE)	13,2 (7,3)	13,4 (8,5)	0,9587*
Rango	(3-33)	(3-39)	
<b>Años evolución desde el diagnóstico</b>			
Media (DE)	10,7 (6,8)	9,8 (6,2)	0,6367*
Rango	(1-25)	(1-21)	
<b>Grado de deterioro cognitivo porcentaje (nº pacientes)</b>			
Leve	23,8% (5)	27,3% (6)	0,8359*
Moderado	52,4% (11)	50% (11)	
Severo	23,8% (5)	22,7% (5)	
<b>Puntuación escala EDSS pre estudio</b>			
Media (DE)	2,8 (1,8)	2,6 (1,7)	0,6793*
Mediana	2,0	2,0	
Rango	(0, 7)	(0, 6)	

\* T-test. \*\* Chi-square Test / Fisher exact test

Dos pacientes, uno de cada grupo, abandonaron el estudio durante su desarrollo, por causas ajenas a éste: defunción de un familiar y caída accidental con fractura braquial. Así, fueron valorables al final del estudio, 20 pacientes del Grupo control y 21 pacientes del Grupo EM-*line!*.

Además de las características basales que permitieron considerar a ambos grupos homogéneos para la intervención propuesta, se analizó de forma retrospectiva la evolución de cada paciente desde su diagnóstico hasta la fecha de aleatorización. Se recogieron datos relativos a su tratamiento farmacológico, así como al número y tipo de brotes que habían presentado y su tratamiento. Este análisis permitió analizar la relevancia de los brotes y los cambios de tratamiento que se produjeron durante el periodo de estudio.

De los 22 pacientes del Grupo EM-*line!*, 14 se encontraban en tratamiento farmacológico. La distribución de estos pacientes según el grado de deterioro cognitivo era de: 4 deterioro cognitivo leve, 5 moderado y 5 grave. En el grupo control, 14 de los 21 pacientes, estaban recibiendo tratamiento farmacológico, siendo la distribución según el grado de deterioro cognitivo similar al Grupo EM-*line!*: 4 deterioro cognitivo leve, 7 moderado y 3 grave.

La distribución del tipo de tratamiento farmacológico al inicio del estudio en el Grupo EM-*line!* fue: 2/14 pacientes en tratamiento con acetato de glatiramero, 3/14 con INFβ-1a subcutáneo, 2/14 con INFβ-1a intramuscular, 4/14 con INFβ-1b subcutáneo, 2/14 con natalizumab y 1/14 incluido en ensayo clínico "Allegro". En el grupo control, la distribución fue igual que en el Grupo EM-*line!*, a excepción del número de pacientes tratados con natalizumab (4/14) y con INFβ-1a intramuscular (1/14), no habiendo ningún paciente en tratamiento experimental. (Tabla 9)

Tabla 9. Tratamiento farmacológico al inicio del estudio

	<b>Grupo Control (n=21)</b>	<b>Grupo Em-<i>line!</i> (n=22)</b>	<b>Total (n=43)</b>
	porcentaje (nº pacientes)		
<b>Tratamiento farmacológico</b>			
Si	66,7% (14)	63,6% (14)	65,1% (28)
<b>Tratamiento según grado deterioro cognitivo</b>			
Leve	28,6% (4)	28,6% (4)	28,6% (8)
Moderado	42,8% (6)	35,7% (5)	39,3% (11)
Grave	28,6% (4)	35,7% (5)	32,1% (9)
<b>Fármacos</b>			
INFβ-1b sc	28,6% (4)	28,6% (4)	28,6% (8)



Acetato de glatiramero	14,3% (2)	14,3% (2)	14,3% (4)
Natalizumab	28,6% (4)	14,3% (2)	21,4% (6)
INFβ-1a IM	7,1% (1)	14,3% (2)	10,7% (3)
INFβ-1a sc	21,4% (3)	21,4% (3)	21,4% (6)
Ensayo clínico	0%(0)	7,1% (1)	3,6% (1)

Durante el desarrollo del estudio, además de los dos pacientes que abandonan (uno del grupo control y otro del Grupo EM-*line!*) y que estaban tratados con INFβ-1a subcutáneo, hubo un total de 4 cambios de tratamiento (2 inicios de tratamiento y 2 cambios de fármaco).

Así, en el Grupo EM-*line!*, un paciente tratado con INFβ-1b, cambió de tratamiento a INFβ-1a subcutáneo, por mala tolerancia al fármaco (presencia de erupción cutánea en el punto de inyección). Además, 2 pacientes no tratados comenzaron tratamiento, uno con INFβ-1a intramuscular tras presentar un brote medular y otro paciente con INFβ-1b subcutáneo, no habiendo presentado ningún brote durante el periodo de estudio.

En el grupo control ningún paciente comenzó tratamiento farmacológico durante el periodo de estudio y hubo un cambio de tratamiento: un paciente tratado con INFβ-1a subcutáneo cambió a natalizumab, tras presentar dos brotes durante el periodo de estudio. Este paciente, de 24 años de edad, y 10 de evolución de la enfermedad, había comenzado su tratamiento farmacológico en el año 2000, habiendo recibido INFβ-1a durante más de 8 años, tratamiento experimental CPD323 durante un año y reinicio con INFβ-1a 2 meses antes de comenzar el estudio. En los 12 meses previos al estudio presentó 4 brotes que precisaron tratamiento con altas dosis de corticoides. La distribución final de los tratamientos se recoge en la Tabla 10.

Tabla 10. Tratamiento farmacológico al final del estudio

	<b>Grupo Control (n=20)</b>	<b>Grupo Em-<i>line!</i> (n=21)</b>	<b>Total (n=41)</b>
	porcentaje (nº pacientes)		
<b>Tratamiento farmacológico</b>			
Si	65% (13)	71,4% (15)	68,29% (28)
<b>Tratamiento según grado de deterioro cognitivo</b>			
Leve	30,8% (4)	26,7% (4)	28,6% (8)
Moderado	46,1% (6)	40% (6)	42,8% (12)
Grave	23,1% (3)	33,3% (5)	28,6% (8)

<b>Fármacos</b>			
INFβ-1a sc	30,7% (4)	26,6% (4)	28,5% (8)
Acetato de glatiramer	15,3% (2)	13,3% (2)	14,2% (4)
Natalizumab	38,4% (5)	13,3% (2)	25% (7)
INFβ-1a IM	7,6% (1)	20% (3)	14,2% (4)
INFβ-1a sc	7,6% (1)	20% (3)	14,2% (4)
Ensayo clínico	0%(0)	6,6% (1)	3,5% (1)
<b>Cambio de fármaco</b>	1	1	2
<b>Inicio de tratamiento</b>	0	2	2

Además de los brotes ya indicados, hubo 2 pacientes del Grupo EM-*line!* que presentaron 1 brote durante el periodo de estudio. Uno de ellos presentó un brote medular 22 días después de comenzar el periodo de estudio, se trata de un paciente mal controlado, que había presentado 7 brotes en los últimos 24 meses, siendo mal cumplidor de la terapia farmacológica durante la evolución de su enfermedad, con rechazo del tratamiento farmacológico 12 meses antes de comenzar el estudio. El otro paciente, incluido en el ensayo clínico, presentó un brote a los 5 meses de comenzar el periodo de estudio, sin que hubiera presentado brotes durante los 24 meses previos al estudio.

En el total de pacientes que comenzaron el estudio (n=43) se analizó al inicio del estudio la correlación entre el grado de deterioro cognitivo y la puntuación en la escala EDSS, encontrándose una r de Spearman de 0,443, lo que muestra que existe una correlación positiva pero no muy alta ni remarcable.

## 5.2.2. ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN COGNITIVA

### 5.2.2.1. Análisis descriptivo

La Tabla 11 muestra la media y desviación estándar de las puntuaciones obtenidas en los 18 tests realizados en la exploración neuropsicológica basal y final, para el grupo control y para el Grupo EM-*line!*. Se observó la presencia de valores *outliers* en los siguientes tests: PASAT y Trial Making test B, que fueron excluidos en el análisis estadístico.

Tabla 11. Puntuaciones obtenidas en los tests neuropsicológicos.

	Grupo Control		Grupo Em- <i>line!</i>	
	Inicio (n=21)	Final (n=20)	Inicio (n=22)	Final (n=21)

Tests neuropsicológico	Media (desviación estándar)			
SRT	51,0 (8,8)	52,3 (7,3)	47,9 (8,1)	51,3 (8,8)
LTS	45,4 (14,6)	45,6 (13,5)	41,6 (12,1)	42,5 (15,5)
CLTR	32,7 (16,6)	33,3 (12,1)	28,3 (14,1)	35,4 (14,8)
SRT delayed recall	7,8 (2,8)	8,2 (1,9)	7,7 (2,6)	8,6 (2,6)
10-36 SPART sumatorio	17,2 (6,9)	16,4(5,4)	16,0 (4,3)	21,0 (4,3)
10-36 SPART delayed recall	6,4 (3)	6,0 (2,3)	5,3 (2,9)	7,8 (2,1)
SDMT	40,3 (16)	40,3 (15,2)	42,8 (14)	45,1 (15,5)
PASAT	39,8 (11,3)	40,3 (12,4)	42,1 (13,5)	40,9 (16,9)
WLG	20,1 (4,8)	21,6 (4,3)	20,7 (5)	25,2 (5,8)
FAS	26,2 (11)	32,3 (12,2)	29,3 (10,7)	36,4 (11,7)
WAIS-III: Total dígitos, directa+inversa	14,2 (3,9)	15 (3,9)	15,1 (3,3)	17 (3,7)
puntuación directa				
WAIS-III: dígitos directos	8,0 (1,9)	8,7 (1,7)	8,6 (1,8)	9,6 (1,8)
puntuación directa				
WAIS-III: dígitos inversos	6,2 (2,2)	6,3 (2,4)	6,5 (1,9)	7,4 (2,4)
puntuación directa				
WAIS-III: cubos	32,6 (13,9)	38,7(11,4)	34,5 (14)	42,8 (12,3)
puntuación directa				
WAIS-III letras y números	9,3 (2,4)	9,6 (2,4)	9,8 (2,9)	11,4 (3,1)
puntuación directa				
Boston Naming Test	50,2 (5,5)	51,7 (5,3)	52,2 (5,6)	55,1 (3,8)
Trail Making Test A	61,2 (59,8)	47,8 (23,7)	53,1 (27,8)	38,9 (18,2)
Trail Making Test B	112,6 (68)	105,7 (70,3)	123,3 (87,9)	90,1 (63,8)

### 5.2.2.2. Análisis inferencial

#### A. Análisis de covarianza de la diferencia entre los dos grupos de tratamiento (variable principal):

Los resultados de análisis de covarianza de la diferencia entre los dos grupos de tratamiento se presentan en la Tabla 12.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en 6/18 (33,3%) tests neuropsicológicos realizados: 10-36 SPART sumatorio ( $p = <0,000$ ), 10-36 SPART delayed recall ( $p = 0,002$ ), WLG ( $p = 0,012$ ), BNT ( $p = 0,001$ ), WAIS-III letras y números ( $p = 0,041$ ) y Trail Making Test A ( $p = 0,010$ ).

Tabla 12. Análisis de covarianza de la diferencia entre el Grupo control y el Grupo *EM-line!* (variable principal).

	Medias ajustadas	IC 95% medias ajustadas	Error estándar	P
SRT	1,625	-2,758, 6,008	2,165	0,458
LTS	-0,694	-8,757, 7,370	3,979	0,862
CLTR	1,743	-0,873, 4,358	1,291	0,185
SRT delayed recall	0,658	-0,567, 1,883	0,605	0,283
<b>10-36 SPART sumatorio</b>	5,619	2,878, 8,361	1,354	<b>&lt;0,000<sup>†</sup></b>
<b>10-36 SPART delayed recall</b>	2,210	0,857, 3,563	0,668	<b>0,002<sup>†</sup></b>
SDMT	3,278	-2,481, 9,036	2,842	0,256
PASAT	3,007	-1,906, 7,921	2,417	0,222
<b>WLG</b>	3,597	0,828, 6,366	1,367	<b>0,012<sup>†</sup></b>
FAS	1,551	-3,476, 6,577	2,480	0,536
WAIS-III: Total dígitos, directa+inversa	1,238	-0,218, 2,693	0,719	0,093
WAIS-III: dígitos directos	0,433	-0,337, 1,203	0,380	0,262
WAIS-III: dígitos inversos	0,920	-0,199, 2,038	0,552	0,104
WAIS-III: cubos	4,353	-1,012, 9,718	2,645	0,108
<b>WAIS-III letras - números</b>	1,476	0,062, 2,890	0,697	<b>0,041<sup>†</sup></b>
<b>Boston Naming Test</b>	2,579	1,160, 3,997	0,699	<b>0,001<sup>†</sup></b>
<b>Trail Making Test A</b>	-13,983	-24,419, -3,547	5,145	<b>0,010<sup>†</sup></b>
Trail Making Test B	-13,966	-34,403, 6,471	9,992	0,173

†: diferencia estadísticamente significativa

B. Análisis de covarianza para la diferencia de la puntuación post-tratamiento respecto al valor basal para cada grupo de tratamiento.

Se analizó la diferencia de puntuación final (tras 6 meses de rehabilitación) frente a la puntuación basal para los dos grupos de forma independiente. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 13.

Para cada uno de los grupos, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los siguientes tests:

Grupo control: En 1/18 (5,55%) test realizados se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas: FAS (p=0,004)

Grupo *Em-line!*: En 14/18 (77,77%) tests realizados se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas: CLRT (p=0,039), SRT delayed recall (p=0,049), 10-36 SPART sumatorio (p=<,000), 10-36 SPART delayed recall (p=<0,001), WLG (p=<,000), FAS (p=<,001), WAIS-III total dígitos (p=0,001), WAIS-III dígitos directos (p=0,001), WAIS-III dígitos inversos (p=0,027), WAIS-III cubos (p=<,000), WAIS-III letras y números (p=0,002), Boston Naming Test (p=<,000), Trail Making Test A (p=<,001) y Trail Making Test B (p=0,044).

Tabla 13: Análisis de covarianza intra-grupos respecto al valor basal para cada grupo de tratamiento.

		Grupo control	Grupo <i>EM-line!</i>
SRT	Medias ajustadas	1,192	2,817
	Error Estándar	1,526	1,489
	IC 95% Medias ajustadas	-1,899, 4,283	-0,197, 5,831
	Pr >  t	0,439	0,066
LTS	Medias ajustadas	-0,053	-0,747
	Error Estándar	2,785	2,785
	IC 95% Medias ajustadas	-5,697, 5,591	-6,931, 4,897
	Pr >  t	0,985	0,790
CLTR	Medias ajustadas	0,229	1,927
	Error Estándar	0,923	0,901
	IC 95% Medias ajustadas	-1,640, 2,098	0,148, 3,796
	Pr >  t	0,805	<b>0,039<sup>†</sup></b>
SRT delayed recall	Medias ajustadas	0,199	0,858
	Error Estándar	0,432	0,422
	IC 95% Medias ajustadas	-0,676, 1,075	0,003, 1,712
	Pr >  t	0,647	<b>0,049<sup>†</sup></b>
10-36 SPART sumatorio	Medias ajustadas	-1,195	4,424
	Error Estándar	0,959	0,935
	IC 95% Medias ajustadas	-3,138, 0,747	2,530, 6,319
	Pr >  t	0,220	<b>&lt;,000<sup>†</sup></b>
10-36 SPART delayed recall	Medias ajustadas	-0,230	1,981
	Error Estándar	0,472	0,460
	IC 95% Medias ajustadas	-1,185, 0,726	1,049, 2,913
	Pr >  t	0,629	<b>&lt;,001<sup>†</sup></b>

		Grupo control	Grupo EM-line!
SDMT	Medias ajustadas	-0,189	3,089
	Error Estándar	2,006	2,006
	IC 95% Medias ajustadas	-4,254, 3,877	-0,977, 7,154
	Pr >  t	0,925	0,132
PASAT	Medias ajustadas	0,348	3,355
	Error Estándar	1,632	1,771
	IC 95% Medias ajustadas	-2,969, 3,665	-0,245, 6,955
	Pr >  t	0,832	0,066
WLG	Medias ajustadas	1,133	4,730
	Error Estándar	0,978	0,955
	IC 95% Medias ajustadas	-0,849, 3,115	2,796, 6,664
	Pr >  t	0,254	<b>&lt;,000<sup>†</sup></b>
FAS	Medias ajustadas	5,536	7,087
	Error Estándar	1,793	1,705
	IC 95% Medias ajustadas	1,902, 9,170	3,631, 10,542
	Pr >  t	<b>0,004<sup>†</sup></b>	<b>&lt;,001<sup>†</sup></b>
WAIS-III: Total dígitos, directa+inversa puntuación directa	Medias ajustadas	0,537	1,775
	Error Estándar	0,512	0,499
	IC 95% Medias ajustadas	-0,500, 1,573	0,763, 2,786
	Pr >  t	0,301	<b>0,001<sup>†</sup></b>
WAIS-III: dígitos directos puntuación directa	Medias ajustadas	0,510	0,943
	Error Estándar	0,269	0,263
	IC 95% Medias ajustadas	-0,036, 1,056	0,410, 1,476
	Pr >  t	0,066	<b>0,001<sup>†</sup></b>
WAIS-III: dígitos inversos puntuación directa	Medias ajustadas	-0,032	0,888
	Error Estándar	0,395	0,385
	IC 95% Medias ajustadas	-0,831, 0,767	0,108, 1,668
	Pr >  t	0,935	<b>0,027<sup>†</sup></b>
WAIS-III: cubos puntuación directa	Medias ajustadas	3,887	8,240
	Error Estándar	1,940	1,796
	IC 95% Medias ajustadas	-0,049, 7,823	4,596, 11,883
	Pr >  t	0,052	<b>&lt;,000<sup>†</sup></b>
WAIS-III: letras y números puntuación directa	Medias ajustadas	0,150	1,626
	Error Estándar	0,505	0,480
	IC 95% Medias ajustadas	-0,873, 1,174	0,653, 2,599
	Pr >  t	0,767	<b>0,002<sup>†</sup></b>

		Grupo control	Grupo EM-line!
Boston Naming Test	Medias ajustadas	0,586	3,164
	Error Estándar	0,5111	0,4729
	IC 95% Medias ajustadas	-0,451, 1,622	2,205, 4,124
	Pr >  t	0,259	<b>&lt;,000<sup>†</sup></b>
Trail Making Test A	Medias ajustadas	0,017	-13,967
	Error Estándar	3,761	3,479
	IC 95% Medias ajustadas	-7,611, 7,645	-21,024, -6,909
	Pr >  t	0,996	<b>&lt;,001<sup>†</sup></b>
Trail Making Test B	Medias ajustadas	-0,829	-14,796
	Error Estándar	7,014	7,0146
	IC 95% Medias ajustadas	-15,176, 13,517	-29,142, -0,449
	Pr >  t	0,906	<b>0,044<sup>†</sup></b>

†: diferencia estadísticamente significativa

### C. Valoración del porcentaje de pacientes que empeora o se mantiene estable-mejora en cada uno de los tests.

Para cada test, se clasificó a los pacientes en dos grupos, según la puntuación empeoraba o se mantenía estable/mejoraba. Mediante el test exacto de Fisher se compara estadísticamente el resultado del Grupo control frente al Grupo EM-line! en los 18 tests cognitivos, presentándose los resultados obtenidos en la Tabla 14.

Los pacientes que abandonaron el estudio durante su desarrollo, se consideraron como empeoramiento de la puntuación en todos los tests.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en 5/18 (27,77%) tests neuropsicológicos realizados: 10-36 SPART sumatorio ( $p= 0,007$ ), 10-36 SPART delayed recall ( $p= 0,020$ ), WLG ( $p= 0,045$ ), BNT ( $p=0,016$ ) y Trail Making Test A ( $p=0,012$ ). Estos resultados implican consistencia con los obtenidos en el análisis de covarianza, si bien al perderse precisión por transformar la variable en categórica, hay uno de los test (WAIS-III letras y números) que en este análisis no alcanza significación estadística.

Tabla 14. Porcentaje de pacientes que empeora o se mantiene estable-mejora en cada uno de los tests (comparación entre grupos, Test exacto de Fisher).

	Grupo control (N=21)	Grupo EM-line! (N=22)	Test exacto de Fisher
--	-------------------------	--------------------------	--------------------------

	Grupo control (N=21)	Grupo EM-line! (N=22)	Test exacto de Fisher
SRT			
Empeora	9 (42,86%)	7 (31,82%)	
Mejoría.estabilidad	12 (57,14%)	15 (68,18%)	0,536
LTS			
Empeora	12 (57,14%)	11 (50%)	
Mejoría.estabilidad	9 (42,86%)	11 (50%)	0,757
CLTR			
Empeora	11 (52,38%)	6 (27,27%)	
Mejoría.estabilidad	10 (47,62%)	16 (72,73%)	0,111
SRT delayed call			
Empeora	9 (42,86%)	7 (31,82%)	
Mejoría.estabilidad	12 (57,14%)	15 (68,18%)	0,536
10-36 SPART sumatorio			
Empeora	10 (47,62%)	2 (9,09%)	
Mejoría.estabilidad	11 (52,38%)	20 (90,91%)	<b>0,007<sup>†</sup></b>
10-36 SPART delayed call			
Empeora	11 (52,38%)	4 (18,19%)	
Mejoría.estabilidad	10 (47,62%)	18 (81,81%)	<b>0,020<sup>†</sup></b>
SDMT			
Empeora	11 (52,38%)	9 (40,91%)	
Mejoría.estabilidad	10 (47,62%)	13 (59,09%)	0,547
PASAT			
Empeora	9 (42,86%)	10 (45,45%)	
Mejoría.estabilidad	12 (57,14%)	12 (54,55%)	1,000
WLG			
Empeora	9 (42,86%)	3 (13,64%)	
Mejoría.estabilidad	12 (57,14%)	19 (86,36%)	<b>0,045<sup>†</sup></b>
FAS			
Empeora	4 (19,05%)	5 (22,73%)	
Mejoría.estabilidad	17 (80,95%)	17 (77,27%)	1,000
WAIS III Puntuación total			
Empeora	9 (42,86%)	6 (27,27%)	
Mejoría.estabilidad	12 (57,14%)	16 (72,73%)	0,347
WAIS III dígitos directo			
Empeora	4 (19,05%)	5 (22,73%)	
Mejoría.estabilidad	17 (80,95%)	17 (77,27%)	1,000
WAIS III dígitos inverso			
Empeora	9 (42,86%)	5 (22,73%)	
Mejoría.estabilidad	12 (57,14%)	17 (77,27%)	0,181
WAIS III: cubos			
Empeora	8 (38,10%)	6 (27,27%)	
Mejoría.estabilidad	13 (61,90%)	16 (72,73%)	0,526
WAIS III: números y letras			
Empeora	10 (47,62%)	5 (22,73%)	
Mejoría.estabilidad	11 (52,38%)	17 (77,27%)	0,116
BNT			
Empeora	9 (42,86%)	2 (9,09%)	



	<b>Grupo control (N=21)</b>	<b>Grupo EM-line! (N=22)</b>	<b>Test exacto de Fisher</b>
Mejoría.estabilidad	12 (57,14%)	20 (90.91%)	<b>0,016<sup>†</sup></b>
Trail Making Test A			
Empeora	12 (57,14%)	4 (18.18%)	
Mejoría.estabilidad	9 (42,86%)	18 (81.82%)	<b>0,012<sup>†</sup></b>
Trail Making Test B			
Empeora	12 (57,14%)	7 (31,82%)	
Mejoría.estabilidad	9 (42,86%)	15 (68,18%)	0,129

†: diferencia estadísticamente significativa

#### D. Valoración del porcentaje de pacientes que mejoran en los tests de memoria

Se realizó una valoración independiente de los resultados obtenidos en los 7 tests de memoria que comprendían la valoración neuropsicológica global: SRT total, SRT delayed recall, LTS, CLTR total, 10-36 SPART total, 10-36 SPART delayed recall y WAIS III números y letras.

Se clasifica a los pacientes en dos grupos según si existe mejoría en la puntuación o no, y se establecen tres categorías en función del número de tests en los que se mejora (de 0 a 2 tests, de 3 a 5 tests y 6 ó los 7 tests de memoria). Tras comparar estadísticamente el resultado mediante el test exacto de Fisher, se observan diferencias estadísticamente significativas entre el Grupo *Em-line!* y el Grupo control ( $p=0,015$ ).

Como puede observarse en la Tabla 15, el 57,14% de los pacientes del Grupo *EM-line!*, mejoraban en 6 ó 7 tests, mientras que en el grupo control lo hacían el 25% de los pacientes. Otro dato a destacar, es que en el grupo *EM-line!* no hay ningún paciente que mejore menos de 2 tests, mientras que en el grupo control lo hacen un 25% de los pacientes.

Tabla 15: Porcentaje de pacientes que mejoran en los tests de memoria

	<b>Grupo control</b>	<b>Grupo EM-line!</b>
Ninguno, o mejoría en 1 ó 2 tests	5 (25,00%)	0 (0,00%)
Mejoría en 3, 4 ó 5 tests	10 (50,00%)	9 (42,86%)
Mejoría en 6 ó 7 tests	5 (25,00%)	12 (57,14%)
Fisher's exact tests		<b>0.0155<sup>†</sup></b>

†: diferencia estadísticamente significativa

### E. Valoración de las diferencias en función del grado de deterioro cognitivo

Para determinar cual es el grupo de pacientes (en función del grado de deterioro cognitivo basal) que se beneficia más del programa de rehabilitación, se analizaron para los 6 tests en los que se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el grupo *EM-line!* frente al grupo control, las diferencias en las puntuaciones obtenidas (media e IC95%) en función del grado de deterioro cognitivo basal.

Los resultados de este análisis para cada uno de los 6 tests evaluados, se presentan en la Tabla 16.

Tabla 16. Análisis estratificado por el grado de deterioro cognitivo (DC) basal.

		Grupo Control		Grupo <i>EM-line!</i>	
		Inicio	Final	Inicio	Final
10-36 SPART sumatorio					
DC leve	N	5	5	6	6
	Media (IC95%)	22,0 (15,9-28,1)	15,8 (9,7-21,9)	18,5 (13,7-23,3)	22,7 (17-28,3)
DC moderado	N	11	11	11	10
	Media (IC95%)	18,5 (14,7-22,2)	17,8 (14,2-21,5)	16,5 (13,9-19)	21,9 (19,9-23,9)
DC grave	N	5	4	5	5
	Media (IC95%)	9,8 (2,9-16,7)	13 (4,5-21,5)	12 (9,5-14,5)	17,2 (12,8-21,6)
10-36 SPART delayed recall					
DC leve	N	5	5	6	6
	Media (IC95%)	8,4 (6,5-10,3)	6,4 (4-8,8)	7,3 (4,4-10,3)	8,5 (5,6-11,4)
DC moderado	N	11	11	11	10
	Media (IC95%)	7,2 (5,5-8,8)	6,6 (5,2-8,1)	5,4 (3,4-7,3)	8,2 (7,1-9,3)
DC grave	N	5	4	5	5
	Media (IC95%)	2,6 (0,7-4,5)	3,8 (0,5-7)	2,8 (2,2-3,4)	6,2 (3,7-8,7)
WLG					
DC leve	N	5	5	6	6
	Media (IC95%)	25,0 (20,6- 29,4)	25,0 (19,0- 31,0)	24,7 (20,7- 28,6)	28,3 (26,1- 30,6)
DC moderado	N	11	11	11	10
	Media (IC95%)	19,1 (16,0- 22,2)	20,9 (18,7- 23,1)	21,3 (19,0- 23,5)	27,1 (23,8- 30,4)

DC grave	N	5	4	5	5
	Media (IC95%)	17,6 (14,0- 21,2)	19,0 (11,5- 26,5)	14,6 (10,4- 18,8)	17,6 (12,6- 22,6)
BNT					
DC leve	N	5	5	6	6
	Media (IC95%)	56,0 (51,3- 60,7)	55,6 (53,7- 57,5)	57,5 (55,8- 59,2)	58,3 (56,8- 59,9)
DC moderado	N	11	11	11	10
	Media (IC95%)	50,9 (48,7- 53,1)	52,4 (50,5- 54,2)	52,8 (51,3- 54,3)	55,4 (53,9- 56,9)
DC grave	N	5	4	5	5
	Media (IC95%)	42,5 (37,1- 47,9)	45,0 (32,5- 57,5)	44,6 (37,8- 51,4)	50,6 (45,6- 55,6)
WAIS-III letras y números					
DC leve	N	5	5	6	6
	Media (IC95%)	10,0 (7,8-12,2)	10,2 (8,0-12,4)	11,8 (9,4-14,3)	13,7 (12,0-15,4)
DC moderado	N	11	11	11	10
	Media (IC95%)	9,9 (8,0-11,8)	9,7 (7,8-11,6)	10,0 (8,8-11,2)	11,5 (10,2-12,8)
DC grave	N	5	4	5	5
	Media (IC95%)	7,2 (5,6-8,8)	8,3 (5,2-11,3)	6,8 (2,4-11,2)	8,4 (3,2-13,6)
Trail Making Test A					
DC leve	N	5	5	6	6
	Media (IC95%)	35,5 (26,3-44,7)	34,0 (17,6-50,4)	41,8 (31,1- 52,5)	30,0 (20,3-39,7)
DC moderado	N	11	11	11	10
	Media (IC95%)	46,4 (39,8-52,9)	46,4 (33,9-58,8)	39,6 (30,7-48,6)	31,4 (25,0- 37,8)
DC grave	N	5	4	5	5
	Media (IC95%)	127,5 (-57,6-312,6)	69 (13,0-125,0)	96,2 (69,4-123,0)	64,4 (42,7-86,1)

En el análisis estratificado en función del grado de deterioro cognitivo, se obtuvieron resultados diferentes en los distintos tests evaluados. Sin embargo, en este estudio, probablemente debido al pequeño tamaño muestral, no se puede afirmar que exista un grupo de pacientes que se beneficie más que los otros.

En todos los tests evaluados y para todos los grupos de pacientes se observan en el Grupo EM-*line!* o diferencias estadísticas en las puntuaciones, o bien tendencia a la mejoría, (aunque no alcance significancia estadística).

En el Grupo control, los resultados tienen una mayor variabilidad, existiendo test en los que la puntuación muestra una tendencia a la mejoría en uno o dos de los grupos de pacientes, aunque sin un patrón claro de comportamiento. En el 10-36 SPART sumatorio y delayed recall presentan tendencia a la mejoría los pacientes con deterioro cognitivo grave, en WLG los pacientes con deterioro cognitivo moderado, en BNT los pacientes con deterioro cognitivo moderado y grave, y en WAIS III letras y números y en Trail Making test A los que presentan deterioro cognitivo leve y grave. En el Grupo Control ninguna de las diferencias observadas alcanza significancia estadística.

#### F. Valoración de las diferencias en función de la adherencia

Se estableció como punto de corte para la valoración de la adherencia a las sesiones de rehabilitación, la asistencia al 80% de las sesiones realizadas en el hospital, así como la cumplimentación del calendario de casa el 80% de los días. De los 21 pacientes que formaban el Grupo EM-line!, un total de 8 pacientes cumplían ambos criterios, considerándose a éstos adherentes a la terapia.

Mediante un análisis de covarianza se compararon las puntuaciones obtenidas en las 6 pruebas que en el análisis de covarianza inicial obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para los pacientes adherentes frente a los no cumplidores. Los resultados se presentan en la Tabla 17.

Tabla 17. Análisis estratificado de la adherencia al tratamiento (punto de corte 80%)

	Medias ajustadas	IC 95% medias ajustadas	Error estándar	P
10-36 SPART sumatorio	0,937	-2,684, 4,559	1,724	0,593
10-36 SPART delayed recall	-1,405	-3,381, 0,571	0,941	0,152
WLG	-2,912	-7,608, 1,783	2,235	0,209
WAIS-III letras y números	-0,991	-3,375, 1,392	1,134	0,393
Boston Naming Test	-0,652	-2,319, 1,015	0,793	0,422
Trail Making Test A	7,570	-2,718, 17,859	4,897	0,139

†: diferencia estadísticamente significativa

Dado que no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa con el punto de corte establecido a priori del 80% en los dos registros, se decidió realizar un análisis post-hoc más detallado de la adherencia para intentar establecer cual sería la adherencia mínima para obtener la mejoría cognitiva con significancia estadística. Se establecieron puntos de corte cada 5% entre el 60 y 80%.

En este análisis para los distintos porcentajes de adherencia, no se pudo determinar un punto óptimo de corte. Estadísticamente, el corte más homogéneo se situó en un porcentaje de adherencia del 75%, con 11 pacientes adherentes, obteniéndose para este punto diferencias estadísticamente significativas en 10-36 SPART delayed recall ( $p=0,03$ ) –resultado que también se obtuvo con el punto de corte del 70%- y con una clara tendencia a la significancia en WLG ( $p=0,08$ ).

### 5.2.3 ANALISIS DE LA ANSIEDAD- DEPRESIÓN Y DE LA CALIDAD DE VIDA

#### 5.2.3.1. Análisis descriptivo

A continuación se presentan las puntuaciones a nivel basal y después del tratamiento de rehabilitación para ambos grupos de pacientes (Grupo control y Grupo EM-line!) en las escalas empleadas para valorar el grado de ansiedad y depresión de los pacientes (medidas mediante HADS), así como su calidad de vida (medida con EuroQuol).

Tabla 18. Análisis descriptivo escala HADS: Ansiedad

		Grupo control	Grupo EM-line!
Total ansiedad (máx=21)			
Basal	N	21	22
	Media (DS)	8,5 (4,5)	7,5 (3,4)
Después tratamiento rehabilitación	N	20	21
	Media (DS)	8,2 (5,1)	5,1 (3,3)
¿Ansiedad clínicamente significativa?			
Basal	No	16 (76,19%)	19 (86,36%)
	Si	5 (23,81%)	3 (13,64%)
Después tratamiento rehabilitación	No	13 (65%)	20 (95,23%)
	Si	7 (35%)	1 (4,76%)

En la Tabla 18 se muestran los descriptivos pre y post tratamiento de los niveles de ansiedad de los pacientes. Se puede observar que la media de puntuación del Grupo EM-line! cambia de categoría: desde probable trastorno (puntuación de 7 a 10) a no trastorno (< 7). La media de los resultados del Grupo control se mantiene estable antes y después del tratamiento como probable trastorno (puntuación de 7 a 10).

Tabla 19: Análisis descriptivo escala HADS: Depresión

		Grupo control	Grupo EM-line!
Total depresión (máx=21)			
Basal	N	21	22
	Media (DS)	5,6 (3,6)	4,5 (2,5)
Después tratamiento rehabilitación	N	20	21
	Media (DS)	6,3 (4,2)	3,8 (2,4)
¿Depresión clínicamente significativa?			
Basal	No	19 (90,48%)	22 (100%)
	Si	2 (9,52%)	0 (0,00%)
Después tratamiento rehabilitación	No	17 (85%)	21 (100%)
	Si	3 (15%)	0 (0,00%)

Los resultados referentes a la depresión (Tabla 19), muestran en ambos grupos que la media de puntuación indica ausencia de síntomas clínicos de depresión, tanto antes como después del tratamiento. Sin embargo, se observa que en el Grupo EM-line! la puntuación media después del tratamiento es menor que la basal y en el Grupo control esta puntuación media es mayor al finalizar el estudio.

Tabla 20: Análisis descriptivo escala HADS: Total

		Grupo control	Grupo EM-line!
Total (máx=42)			
Basal	N	21	22
	Media (DS)	14,65 (6,83)	11,90 (5,25)
Final	N	20	21
	Media (DS)	15,02 (8,07)	9,25 (4,66)

Las puntuaciones en la escala HADS total (suma de las dos escalas –ansiedad y depresión-), muestran la misma tendencia que los resultados de la depresión: el Grupo

EM-line baja ligeramente entre las valoraciones, mientras que las puntuaciones del Grupo control lo hacen en sentido opuesto (Tabla 20).

A continuación se muestran las puntuaciones obtenidas en la escala EuroQol, que permiten estimar en qué medida la enfermedad afecta a la calidad de vida de los pacientes, se presentan los resultados diferenciados para los dos grupos de tratamiento y en el momento basal y 6 meses después, al finalizar el estudio.

En primer lugar se presenta la percepción general de los pacientes de su situación actual con respecto a los 12 meses anteriores (Tabla 21). En la percepción general no se observan diferencias relevantes en ninguno de los dos grupos entre la percepción basal y la obtenida después del tratamiento de rehabilitación.

Tabla 21: EuroQol-5D: general

	Grupo control		Grupo EM-line!	
	Basal	Final	Basal	Final
Mejor	3 (14,29%)	4 (20%)	8 (36,36%)	6 (28,57%)
Igual	14 (66,67%)	12 (60%)	13 (59,09%)	13 (61,90%)
Peor	4 (19,05%)	4 (20%)	1 (4,55%)	2 (9,53%)

En la Tabla 22 se presentan los datos relativos a movilidad, cuidado personal y actividades cotidianas, clasificando a los pacientes en tres categorías según la no presencia de problemas, de algunos o la incapacidad. Tampoco se observan diferencias relevantes en los porcentajes de pacientes que presentan problemas de este tipo, ni entre los grupos, ni a nivel basal y después del tratamiento.

Tabla 22. EuroQol-5D: movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas.

		Grupo control			Grupo EM-line!		
		Movilidad	Cuidado personal	Actividades cotidianas	Movilidad	Cuidado personal	Actividades cotidianas
Basal							
	No problemas	9 (42,86%)	19 (90,48%)	13 (61,90%)	11 (50%)	19 (86,36%)	9 (40,91%)
	Algunos problemas	12 (57,14%)	2 (9,52%)	7 (33,33%)	11 (50%)	2 (9,09%)	13 (59,09%)
	Incapacidad	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,76%)	0 (0%)	1 (4,55%)	0 (0%)
Después tratamiento rehabilitación							
	No problemas	9 (45%)	19 (95%)	10 (50%)	11 (52,38%)	20 (95,23%)	10 (47,62%)
	Algunos problemas	11 (55%)	0 (0%)	10 (50%)	10 (47,62%)	1 (4,67%)	11 (52,38%)
	Incapacidad	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

En la Tabla 23 se presentan los datos relativos a dolor/malestar, clasificando a los pacientes en tres categorías según la ausencia de dolor-malestar, presencia de dolor-malestar moderado o dolor-malestar severo. A pesar de que no se observan diferencias relevantes en los porcentajes de pacientes que presentan dolor o malestar, parece que en el Grupo Em-*line!* sí hay una tenencia a la disminución de éste.

Tabla 23: Resultados escala EuroQoL-5D: dolor/malestar

	Grupo control		Grupo EM- <i>line!</i>	
	Basal	Final	Basal	Final
No dolor-malestar	14 (66,67%)	12 (60%)	12 (54,55%)	14 (66,66%)
Moderado dolor - malestar	7 (33,33%)	7 (35%)	10 (45,45%)	7(33,33%)
Mucho dolor-malestar	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)

Con respecto al nivel de ansiedad/depresión que perciben los pacientes evaluados con el escala EuroQoL (Tabla 24), al igual que los resultados obtenidos en la escala HADS, el número de pacientes con depresión clínicamente significativa (en el HADS) y los pacientes que perciben una sensación importante de ansiedad o depresión (EuroQoL) es muy pequeño, sin observarse cambios significativos después de los 6 meses de duración del estudio.

Tabla 24: Resultados escala EuroQoL-5D: ansiedad/depresión

	Grupo control		Grupo EM- <i>line!</i>	
	Basal	Final	Basal	Final
No ansiedad-depresión	14 (66,67%)	10 (50%)	14 (63,64%)	12 (57,14%)
Moderada ansiedad-depresión	6 (28,57%)	9 (45%)	8 (36,36%)	8 (38,09%)
Mucha ansiedad-depresión	1 (4,76%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (4,77%)

La última evaluación medida con la escala EuroQoL, es la autovaloración del estado de salud por el propio paciente. Ambos grupos presentan una puntuación mayor al finalizar el estudio, observándose una gran dispersión de las puntuaciones, en especial en el Grupo Control (Tabla 25).



Tabla 25. Resultados escala EuroQoI-5D: EAV- valoración estado de salud (puntuación 0-100).

	Grupo control		Grupo EM- <i>line!</i>	
Basal	Basal	Final	Basal	Final
Media (DS)	67,4 (18,3)	68,3 (21,7)	72,5 (13,3)	76,9 (17,1)
(Min, Max)	(20, 95)	(15, 100)	(45, 95)	(30, 100)

La calidad de vida se midió además con la escala MSIS-29, que valora el impacto que la enfermedad tiene sobre la calidad de vida de los pacientes en cuatro aspectos: físico, psicosocial, fatiga mental y problemas de concentración. En la Tabla 26 se presentan los descriptivos de estas puntuaciones, para ambos grupos de pacientes y a nivel basal y después de realizar el tratamiento de rehabilitación.

Tabla 26: MSIS-29: Escala de impacto de la EM

		Grupo EM-line!					Grupo control				
		Puntuación total (máx=145)	Subescala física (máx=70)	Subescala psicosocial (máx=65)	Subescala fatiga mental (máx=5)	Subescala problemas concentración (máx=5)	Puntuación total (máx=145)	Subescala física (máx=70)	Subescala psicosocial (máx=65)	Subescala fatiga mental (máx=5)	Subescala problemas concentración (máx=5)
Basal	N	22	22	22	22	22	18	18	18	18	18
	Media (DS)	60,4 (23,6)	28,7 (12,1)	27,1 (10,8)	2,2 (1,1)	2,2 (1,0)	66,6 (20,6)	29.9 (11.3)	31.1 (10.1)	2.7 (1.4)	2.9 (1.1)
	(Min, Max)	(30, 117)	(14, 51)	(14, 57)	(1, 5)	(1, 4)	(39, 102)	(14, 51)	(19, 49)	(1, 5)	(1, 5)
Después tratamiento rehabilitación	N	21	21	21	21	21	20	20	20	20	20
	Media (DS)	59.1 (26.3)	28.0 (13.0)	26.2 (12.1)	2.3 (1.2)	2.5 (1.4)	68.8 (27.0)	30.8 (12.8)	31.7 (13.4)	3.0 (1.4)	3.2 (1.5)
	(Min, Max)	(29, 118)	(14, 59)	(13, 51)	(1, 5)	(1, 5)	(33, 115)	(14, 57)	(15, 55)	(1, 5)	(1, 5)

### 5.2.3.2. Análisis inferencial

Se realizó un análisis de la covarianza para analizar si había diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos y dentro de un mismo grupo entre la valoración basal y la de después del tratamiento. En la tabla 27, se presentan los resultados del análisis entre ambos grupos.

Tabla 27: Análisis de la covarianza intergrupos de las escalas de ansiedad-depresión y calidad de vida.

	Medias ajustadas	IC 95% medias ajustadas	Error estándar	P
HADS ansiedad	-1,916	-3,920, 0,088	0,989	0,060
HADS depresión	-1,505	-3,177, 0,168	0,826	0,076
HADS Total	-3,321	-6,368, -0,274	1,505	<b>0,033<sup>†</sup></b>
EuroQoL: EAV	6,487	-5,003, 17,977	5,676	0,260
MSIS-29 punt. Total	-5,687	-18,721, 7,348	6,427	0,382

<sup>†</sup>: diferencia estadísticamente significativa

#### HADS:

**ANSIEDAD:** Los resultados de la covarianza intergrupos de la escala de ansiedad muestran una clara tendencia a la significación ( $p= 0,060$ ). Además, en la valoración cualitativa, los pacientes del grupo *EM-line!*, como grupo, tenían un probable trastorno de ansiedad, mientras que la valoración después del tratamiento, la puntuación había bajado, cambiando de categoría a “No trastorno”.

**DEPRESIÓN:** Tendencia a la significación estadística entre grupos, aunque ningún grupo tenía unas puntuaciones clínicamente significativas de trastorno afectivo.

**TOTAL:** Los resultados de los pacientes del grupo *EM-line!* muestran una diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control en la puntuación total de la Escala HADS.

**EuroQuol y MSIS-29 puntuación Total:** No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la Escala de Valoración Analógica del EuroQol ni en la puntuación total de la MSIS-29.

Tabla 28: Análisis de la covarianza intragrupos de las escalas de ansiedad-depresión y calidad de vida.

		<b>Grupo control</b>	<b>Grupo EM-line!</b>
HADS ansiedad	Medias ajustadas	-0,531	-2,447
	Error Estándar	0,702	0,486
	IC 95% Medias ajustadas	-1,952, 0,890	-3,833, -1,060
	Pr >  t	0,4541	<b>0,001<sup>†</sup></b>
HADS depresión	Medias ajustadas	0,576	-0,929
	Error Estándar	0,584	0,569
	IC 95% Medias ajustadas	-0,607, 1,758	-2,083, 0,225
	Pr >  t	0,331	0,111
HADS total	Medias ajustadas	-0,006	-3,327
	Error Estándar	1,063	1,036
	IC 95% Medias ajustadas	-2,059, 2,146	-5,426, -1,228
	Pr >  t	0,995	<b>0,002<sup>†</sup></b>
Euro-QoI EVA	Medias ajustadas	-1,127	5,359
	Error Estándar	4,043	3,945
	IC 95% Medias ajustadas	-9,321, 7,758	-2,626, 13,345
	Pr >  t	0,782	0,182
MSIS-29	Medias ajustadas	4,934	-0,753
	Error Estándar	4,685	4,333
	IC 95% Medias ajustadas	-4,569, 14,437	-9,541, 8,036
	Pr >  t	0,299	0,863

En el análisis intragrupos se observaron diferencias estadísticamente significativas para el grupo EM-line! en HADS ansiedad y en HADS puntuación total.

#### 5.2.4 VALORACIÓN DE LOS PACIENTES

Una vez terminado el periodo de rehabilitación, en la valoración post, se preguntó a los pacientes del grupo *EM-line!* por el grado de satisfacción y recomendación del programa y en que medida pensaban que había sido eficaz. Los resultados se presentan en la Tabla 29.

Tabla 29: Valoración de los pacientes del grupo *EM-line!*

<b>Grado de satisfacción y recomendación del paciente (0-100)</b>	
N	21
Media (DS)	95,7 (9,8)
(Min, Max)	(60, 100)
<b>Grado de evaluación de eficacia de la rehabilitación en la mejora del paciente (0-100)</b>	
N	21
Media (DS)	83,1 (16,7)
(Min, Max)	(50, 100)

Los pacientes del grupo *EM-line!* tuvieron un alto grado de satisfacción después de realizar el periodo de rehabilitación con material del "Proyecto *EM-line!*", así mismo evaluaron con un 83,1% el grado eficacia del programa.

## **6. *DISCUSIÓN***

## 6.- DISCUSIÓN

El objetivo de esta tesis era doble: desarrollar y/o adaptar el material de un programa de rehabilitación cognitiva específico para pacientes afectados de EM para poder realizar en sus casas y determinar la eficacia de éste.

Para intentar conseguir el primer objetivo se incorporaron tres tipos de materiales, con distintos niveles de dificultad, estímulos atractivos y novedosos, intentando maximizar la adherencia al tratamiento e incorporando, como integrante activo de la rehabilitación, a familiares. Posiblemente los mejores índices para valorar el material que se ha desarrollado y/o adaptado sean: el 84,3% de media de asistencia a las sesiones realizadas en el hospital, el 83,8% de media de adherencia a los ejercicios del domicilio, el 83,1% del grado de evaluación de la eficacia de la rehabilitación y el 95,7% del grado de satisfacción y recomendación del paciente.

En este sentido, el desarrollo del material ha sido un proceso dinámico en esencia: cada vez que se ha empezado una nueva colaboración con un nuevo profesional, se han creado nuevas sinergias, nuevas aportaciones, nuevas sugerencias... que han ido mejorando la idea inicial del proyecto. Es mejor de lo que era y será distinto de lo que es.

El principal objetivo del Proyecto *EM-line!* es intentar tratar los problemas cognitivos en los primeros años de evolución de la enfermedad. El vacío, que hemos detectado en el tratamiento de las alteraciones cognitivas en los primeros años, va a ser a partir de los próximos años un periodo de tiempo que no podremos despreciar. Para refrendar la importancia de estos años nos basamos en las aportaciones de diferentes disciplinas: en primer lugar las aportaciones de los estudios longitudinales de Kujala y cols., (1997), Amato y cols., (2001 y 2010) y Reuter y cols., (2010) convergen en la misma dirección: incremento de deterioro cognitivo en los primeros años de la evolución de la enfermedad, y además, si este se presenta, no se mantiene estable, siendo el principal factor de riesgo para un mayor deterioro a corto plazo. En segundo lugar, los estudios de RMNf aportan evidencias de cómo evolucionan los mecanismos de neuroplasticidad a lo largo de la enfermedad. Si éstos siguen la forma de U invertida propuesta por Penner y cols., (2006), parece ser que hay un punto de inflexión a partir del cual la respuesta que podemos esperar del cerebro va a ser limitada.

Otro aspecto muy interesante, es conocer que está sucediendo en el cerebro de las personas afectadas de EM sin deterioro cognitivo. Los mecanismos compensatorios que parece que actúan, reclutando más zonas cerebrales para mantener la funcionalidad cognitiva (Audoin y cols., 2003, 2005; Mainero y cols., 2004), tiempo antes de que aparezca el deterioro nos hacen plantear ir más allá: ¿podría optimizarse esta compensación a lo largo del tiempo con estimulación cognitiva? O en otras palabras, ¿sería efectiva una rehabilitación cognitiva preventiva?, ¿retrasaríamos el deterioro cognitivo?. El conocimiento de lo que sucede en los estadios iniciales de la enfermedad aumenta progresivamente y esto tiene una repercusión en la forma en la que podemos intervenir: antes y mejor. Estamos seguros que estas cuestiones nos las tendremos que plantear en un futuro no muy lejano.

En consecuencia, las evidencias clínicas de los estudios de evolución natural y las aportaciones de la neuroimagen funcional sugieren que los primeros años de la enfermedad son un periodo esencial en el que deberíamos intentar intervenir. De la misma manera que se está avanzando el tratamiento farmacológico, el tratamiento cognitivo debería seguir un camino paralelo.

No obstante, tendremos una importante limitación: la dificultad de combinar el trabajo y la rehabilitación. Nuestro proyecto avanza en esta dirección.

Este aspecto no ha pasado desapercibido para los científicos, en este sentido, son de un interés especial los trabajos desarrollados por Lincoln y cols., (2002), el de Hildebrandt y cols., (2007), el de Brenk y cols., (2008), el de Vogt y cols., (2009), y el de Shatil y cols., (2010). Todos los trabajos citados, tienen el denominador común de que la rehabilitación se realizó en los domicilios, aunque con instrumentos completamente distintos. En los instrumentos había desde softwares específicos de alguna función (atención, memoria de trabajo) hasta programas desarrollados por empresas. La principal diferencia con nuestro proyecto, es que nosotros al diseñar y desarrollar el material, se dirigió al perfil de afectación de la EM, teniendo en cuenta además, las características implícitas de la EM (edad de afectación, nivel de estudios de la población afectada...). Por este motivo, aunque exista dentro del programa, cierto material que podría aplicarse a otras patologías, en su conjunto, creemos que el material desarrollado es de difícil aplicación a la rehabilitación cognitiva de otras enfermedades neurodegenerativas. No obstante, sí podría utilizarse parte este material para rehabilitar funciones cognitivas alteradas después de lesiones cerebrales focales.



El material que forma parte del “Proyecto EM-line!” se basa, si tenemos que clasificarlo en alguna metodología, en la restitución de la función. Teniendo en cuenta las características de esta enfermedad (edad de los pacientes, escolaridad...), somos firmes partidarios que el cerebro de las personas con EM tiene mucho potencial de mejora con este abordaje. Por este motivo estamos parcialmente de acuerdo con el planteamiento de Chiaravalloti y cols., publicado en el 2003 y titulado “*Can the repetition effect maximize learning in multiple sclerosis?*”, siendo citado en O’Brien y cols., (2008) y clasificado como grado de evidencia II. El diseño del estudio consistía en aprender una lista de 10 palabras (una versión modificada del SRT) con un máximo de 15 ensayos. Los ensayos de memoria los realizaron a los 30, 90 minutos y a una semana después, éste último mediante llamada telefónica. Los resultados, inesperados a priori por los investigadores, fueron que los pacientes que necesitaron más ensayos para aprenderse la lista, fueron los que recordaron menos ítems en los ensayos de memoria. Las generalizaciones a partir de estos resultados deberíamos hacerlas con prudencia. En primer lugar, no se realizó una exploración neuropsicológica completa (tipo BRB-N, MACFIMS u otras) que permitiese con mayor precisión valorar la heterogeneidad de los grupos (los que necesitan más ensayos de los que necesitan menos ensayos), sobretodo en la valoración de las funciones ejecutivas implicadas en la codificación de la información.

Deberíamos contemplar limitaciones de la técnica implicada y relacionarla con el punto descrito anteriormente. Es posible que la técnica utilizada sea poco motivante para los pacientes, siendo capaces de concentrarse más en la tarea los pacientes menos deteriorados, siendo los que tienen más alteradas las funciones frontales los más incapaces de, nunca mejor dicho, de concentrarse aumentando de esta manera el número de ensayos para aprenderse la tarea. El tercer aspecto está relacionado en la concepción global de los pacientes con EM: la EM es una enfermedad neurológica larga, completamente heterogénea *per sé*. Es posible que haya pacientes que nunca se beneficiarán de las técnicas de restauración por sí solas, sin embargo, también es posible que haya pacientes, sobretodo en fases iniciales y con escolaridad media-alta que, realizando ejercicios basados en técnicas de restauración con material adecuado para ellos, pueden ser beneficiosas y contemplarse como primer peldaño en el escalafón terapéutico. Por último, la reducción en la interpretación de los resultados, de una investigación de grado II de evidencia, por parte de revisiones expertas, no favorece al conocimiento que tenemos actualmente de las formas de intervención de que disponemos para la rehabilitación cognitiva en la EM.

## 6.1. Discusión de la metodología del estudio piloto:

En referencia al tamaño de muestra del estudio, hemos de tener en consideración dos aspectos: el primero, es que en este estudio piloto el muestreo fue incidental, apuntándose los pacientes a partir de una reunión informativa.

El segundo aspecto a tener en cuenta es que no se calculó ningún tamaño de muestra *a priori* debido a que este es un estudio piloto. Precisamente, una aportación de este estudio es que nos servirá para poder establecer que definimos como mejoría y con que variables lo hacemos.

Respecto al diseño del estudio piloto, cualquier elección tiene ventajas e inconvenientes. Nuestra elección, al igual que en los ensayos clínicos que se controlan al máximo las variables, fue decidir valorar la eficacia del material desarrollado en detrimento de la efectividad. Esta elección se debió a que queríamos tener el máximo control de la variabilidad sobre el resultado final (control de variables extrañas que hubiésemos sido incapaces de controlar si la rehabilitación se hubiera realizado al 100% en el domicilio). Nuestro objetivo era poder garantizar un porcentaje de beneficio en distintas funciones cognitivas si se realiza el tratamiento de la forma en que se ha estudiado.

La introducción de un grupo control (1:1) nos permite controlar, principalmente, la variable del efecto del aprendizaje de las pruebas cognitivas. Por este motivo tampoco utilizamos versiones paralelas de los tests. Otro aspecto a tener en cuenta relacionado con el grupo control es si debería de haber hecho otro tratamiento cognitivo. En cierto modo es una pregunta que queremos responder en el futuro, y que no queda claro en el campo de la neurorehabilitación que entendemos por grupo control. Nuestro primer paso se basaba en conocer si el material que hemos desarrollado funciona como tal. Hemos dejado para el futuro estas comparaciones.

La aleatorización estratificada nos permitió controlar *a priori*, que los dos grupos fuesen iguales en función de grado de deterioro cognitivo. Los análisis estadísticos realizados *a posteriori*, muestran que los grupos eran homogéneos en función de la edad, sexo, escolaridad, tipo de EM, años de evolución y de diagnóstico y puntuación en la EDSS.

La elección del horario de estimulación semanal se realizó siguiendo los estudios de rehabilitación que no utilizaron horarios intensivos. En este sentido nos posicionamos entre el estudio de Brenk y cols., (2008) y el estudio de Shatil y cols., (2010), en los cuales se realizaban 1 y 3 sesiones por semana respectivamente. En nuestro estudio, los pacientes acudieron 2 veces por semana al hospital. Donde si hay diferencias significativas es en la duración del tratamiento. No hay ningún estudio de los consultados que realice el tratamiento cognitivo durante 26 semanas. El estudio de los descritos con más duración es el de Shatil y cols (2010), los cuales realizaron la rehabilitación durante 12 semanas (no se tuvo en cuenta el estudio de Brissart y cols., porque, aunque tuvo una duración de 6 meses, las sesiones de rehabilitación se realizaban cada 15 días, con un total de 20 horas de rehabilitación en el periodo de 6 meses).

Otro aspecto a destacar para el futuro, es la aportación de Vogt y cols., (2009) respecto a la intensidad del tratamiento. A partir de este trabajo, se conoce que no hay diferencias significativas entre las intensidades de los tratamientos, si el tratamiento con menos intensidad se realiza durante el doble de tiempo. Esta aportación, permite planificar la rehabilitación de los pacientes en función de sus posibilidades de horario, sin renunciar al beneficio del tratamiento.

## **6.2. Discusión de resultados del estudio piloto**

### **6.2.1. Cognitivos:**

El análisis de covarianza (por la diferencia entre el valor después del tratamiento y el valor basal del test cognitivo correspondiente, cogiendo el tratamiento como un factor fijo y el valor basal del test como una covariable) desvela que los pacientes después del tratamiento de rehabilitación cognitiva mejoran en los siguientes tests: 10-36 SPART (sumatorio y recuerdo demorado), WLG, letras y números del WAIS-III, TMT parte A y BNT. Si agrupamos estos tests por funciones tenemos que los pacientes han mejorado en aprendizaje y memoria visual (10-36 SPART sumatorio y recuerdo), funciones ejecutivas (WLG y letras y números), atención y velocidad de procesamiento (TMT-A) y lenguaje (BNT).

Estos 6 tests en los que se observa mejoría con respecto al Grupo Control, representan el 33% de todos los parámetros cognitivos evaluados (18 tests).

Si agrupamos todos los tests de memoria analizados (SRT, LTS, CLTR, SRT delayed recall, 10-36 SPART, 10-36 SPART delayed recall y Letras y Números) observamos

que el 57,14% de los pacientes del Grupo EM-*line!* mejoran en 6 ó 7 pruebas de memoria y un 42,86% lo hacen, como mínimo en 3, 4 ó 5 tests de memoria después del tratamiento (test de Fisher = 0,015).

Existen una serie de tests que, aunque no tienen significación estadística cuando se comparan los resultados de ambos grupos, si que tienen una tendencia a la significación a la vez que muestra significación con el análisis de la covarianza intragrupos (Grupo EM-*line!* pre-post). Estos son: CLTR ( $p= 0,039$ ), SRT delayed recall ( $p= 0,049$ ), FAS ( $p < ,001$ ), Digitos total ( $p= 0,001$ ), Digitos directos ( $p= 0,001$ ), Digitos inversos ( $p= 0,027$ ), cubos ( $p < ,000$ ), TMT-B ( $p= 0,044$ ).

En total, en los análisis intragrupos, el Grupo EM-*line!* ha mejorado en 14 de los 18 tests evaluados (77% de los tests). Por el contrario, en el mismo análisis el grupo control ha mejorado en 1 de los 18 test evaluados (5,55%). Esta mejoría se observa en el FAS ( $p= 0,004$ ). Creemos que este resultado puede explicarse por tres motivos: el primero está relacionados en la metodología longitudinal utilizada: el efecto de práctica de los tests neuropsicológicos. El segundo y el tercer motivo están relacionados con los pacientes del grupo EM-*line!* y el efecto del tratamiento. Es evidente que hay un porcentaje de mejoría por el hecho de pertenecer a un grupo de rehabilitación cognitiva y realizar un esfuerzo suplementario en la valoración post por el hecho de querer (probablemente de forma implícita) que ese proyecto de investigación, del cual son parte integrante y del brazo activo, sea realmente efectivo. El tercer factor es el verdadero efecto del tratamiento cognitivo.

El primero, es probable que sea el responsable de que el grupo control, sin hacer ningún tipo de tratamiento, mejore los resultados en la valoración post. Los tres juntos, probablemente sean los responsables de la mejoría en el Grupo EM-*line!*. Es difícil intentar establecer el porcentaje de variabilidad de cada uno de estos factores en el resultado final, sin embargo, el primero no pueden sobrepasar el 5-10% de la variabilidad total en el grupo EM-*line!* (debido a que esto es lo que mejoran el grupo control sin hacer tratamiento). La contribución del segundo factor (efecto de grupo) y del tercer factor (efecto del tratamiento) a la variabilidad total del resultado obtenido, es del todo imposible de conocer.

Para el futuro, una posibilidad para identificar dicha aportación sería mejorando la metodología: que el grupo control acudiese al hospital en grupos a hacer tareas en principio irrelevantes (comentar noticias, tomar un refresco, pasear....).

Nuestros resultados pueden compararse con los estudios realizados por Shatil y cols., 2010 y por Brissart y cols., 2010, ya que ambos estudios han utilizado programas de rehabilitación de tipo general en los cuales se estimulaban diferentes funciones cognitivas. Aunque los resultados de Brissart y cols., deben interpretarse con cautela por no incorporar grupo control en su estudio, aporta mejoría en memoria verbal-visuoespacial, mejoría de fluencia verbal y respuesta a órdenes conflictivas. Estos resultados son muy parecidos a los que hemos obtenido en nuestro estudio, sin embargo en el nuestro los pacientes sólo mejoran en memoria visual. Esto, puede deberse a que la mayoría de material creado de novo (ej: habitaciones virtuales) para la estimulación de la memoria tiene aferencia visual y no auditiva.

En el estudio de Shatil y cols., los pacientes del grupo experimental mejoraban en dos aspectos de memoria (general, working memory verbal y visual), velocidad en la recuperación de información y en atención focalizada.

Además de las funciones mnésicas, a diferencia de los dos estudios presentados, en nuestro trabajo los pacientes mejoran en velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y capacidad de denominación.

Debemos destacar un dato curioso: en el estudio de Brissart y en el nuestro, los pacientes han mejorado en fluencia semántica pero no han mejorado en la fluencia fonética.

### **6.2.2. Ansiedad y depresión:**

Jønsson y cols., (1993), Mendoza y cols., (2001), Brenk y cols., (2008) y Flavia y cols., (2010), los tres primeros utilizando el Inventario de Depresión de Beck y el último con la MADRS, observan mejoras en la afectividad después del periodo de rehabilitación cognitiva; además, el estudio de Jønsson y cols., (1993) estas mejoras se mantenían a largo plazo (6 meses). En nuestra muestra de estudio, utilizando la HADS (Caro y Ibáñez, 1992), hemos observado que el Grupo EM-*line!* mejoraba clínicamente la sintomatología ansiosa (de 7,5 –probable trastorno- a 5,1 –no trastorno-). Esta diferencia clínicamente significativa tiene una traducción estadística de tendencia a la significación en el análisis de la covarianza entre grupos ( $p= 0,060$ ). También se observan diferencias con la puntuación Total de la HADS ( $p= 0,033$ ). Clínicamente, no se observan diferencias en las puntuaciones que valoran la clínica depresiva porque ninguno de los grupos presentaba puntuaciones sugestivas de trastorno depresivo. Aún así, los resultados estadísticos muestran una tendencia a la significación entre los grupos ( $p= 0,07$ ).

### **6.2.3. Calidad de Vida:**

Es el resultado agríndice de esta Tesis. Durante la duración de este proyecto, hemos dedicado un gran esfuerzo a intentar tener un buen material para la rehabilitación cognitiva, para que los pacientes mejoren la cognición siendo la derivada esperable que esta mejoría repercutiera en la calidad de vida percibida por los pacientes. Esto no ha sido así.

Con los instrumentos utilizados (Euro-Qol y MSIS-29), no se ha detectado mejoría en la calidad de vida después de hacer el periodo de tratamiento y mejorar en diversas funciones cognitivas. Sin embargo, los pacientes nos han transmitido un alto grado de satisfacción y recomendación del programa, con una media de 95,7% y un alto grado de evaluación de la eficacia del programa con un 83,1%. Debemos en el futuro, poner más énfasis en la calidad de vida e intentar que las evaluaciones de los pacientes y los cuestionarios en la calidad de vida sean congruentes.

Una posible respuesta para intentar comprender esta disociación, es que quizá cometimos un error en la selección del instrumento utilizado. Ambos instrumentos tienen pocos ítems relacionados con la puntuación cognitiva: La MSIS-29 tiene 2 ítems cognitivos de un total de 29 y el Euro-Quol tiene 1 ítem cognitivo.

Para intentar mejorar esta disociación y para estudios posteriores deberíamos plantearnos la utilización de la prueba Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI) (Ritvo y cols., 1997). Esta prueba está formada por 4 subescalas con puntuaciones independientes y una puntuación total. Una de éstas, es la subescala de trastorno cognitivo denominada "Perceived Deficits Questionnaire". Esta formada por 20 ítems los cuales se puntúan con una escala tipo Likert (de 0 a 4) y con un rango de puntuación de 0 a 80, y donde, a mayor puntuación mayor es el grado de deterioro cognitivo percibido por el paciente. A nuestro entender, es posible que si valoramos mejor la percepción del deterioro cognitivo por parte del paciente, se mejoren los resultados obtenidos en este estudio.

### **6.2.4. Adherencia**

El problema de la adherencia al tratamiento en el proyecto ha sido uno de los aspectos que se han tratado con más rigor. Todo el material que se ha desarrollado, ha sido creado con la finalidad de ser lo más atractivo posible. En este sentido, es la única arma que podíamos utilizar para aumentar la adherencia, de un material que queremos que se utilice en casa de los pacientes sin ningún clínico que pueda reforzar positivamente al paciente.

Con independencia de la adherencia al tratamiento en casa, queríamos observar que tanto por ciento de las sesiones eran necesarias para obtener mejoría cognitiva. Para tal efecto, definimos a priori, “paciente adherente al tratamiento” como aquel que superaba en ambos registros el 80% (registro de sesiones hospitalarias y registro de ejercicios de casa).

Con este punto de corte queríamos observar si la mejoría cognitiva dependía del nivel de adherencia al tratamiento. Al 80% y en función de las pruebas cognitivas en las cuales se observaban mejoría, no había diferencias entre los adherentes y no adherentes.

En un análisis post-hoc, se intentó establecer cual sería el punto de corte óptimo de adherencia al tratamiento para obtener mejoría cognitiva. Se establecieron puntos de corte cada 5% entre el 80 i el 60%. Con el tamaño muestral del grupo *EM-line!*, el corte más homogéneo se situó en el porcentaje del 75% (11 adherentes y 10 no adherentes), observándose en este punto mejoría estadísticamente significativa para el 10-36 SPART delayed recall y tendencia clara de significación para el WLG ( $p=0,08$ ).

Es decir, del planning de trabajo de los 6 meses del “Proyecto *EM-line!*”, si los pacientes realizan un 75% de las sesiones de trabajo, es posible que mejoren, como mínimo en estas dos funciones cognitivas.

### **6.3. Limitaciones del estudio:**

Una de las limitaciones de nuestro estudio y que condiciona las conclusiones que se podrían extraer del “Proyecto *EM-line!*” es que el objetivo del programa es la rehabilitación cognitiva en los primeros años de la enfermedad. Sin embargo, nuestra muestra tiene, en conjunto, una media de evolución de la enfermedad de 10,2 años y una media de evolución desde el primer síntoma de 13 años. Esto es una de las limitaciones del muestreo incidental que realizamos.

En este sentido, estamos de acuerdo con las conclusiones de Shatil y col., (2010), los cuales observan que las personas de mayor edad y más deterioradas son más adherentes que las personas jóvenes cuando tienen de realizar la rehabilitación cognitiva en el domicilio. Una posible explicación de los autores, es que los pacientes jóvenes, no sienten aún la necesidad de la rehabilitación cognitiva. Las autoridades sanitarias, fundaciones y clínicos en su conjunto, debemos mejorar nuestras habilidades pedagógicas para hacer que el mensaje cale en nuestros pacientes y entiendan la necesidad de empezar utilizando terminología de Penner “right from the start” (Penner IK, 2010).

Desconocemos en este sentido, como se comporta el “Projecte EM-*line!*” con una muestra de pacientes con menos años de evolución.

Para finalizar la discusión de este trabajo, quisiéramos mostrar nuestro rechazo a la utilización de programas de rehabilitación cognitiva general (que no sean específicos de patologías concretas) y que se están utilizando en la rehabilitación de todas las enfermedades neurológicas, incluso en la EM. Los clínicos debemos de tener implicaciones en este sentido; nuestra obligación es desarrollar instrumentos a favor de las necesidades del paciente y utilizar los medios necesarios para que los pacientes tengan una rehabilitación cognitiva efectiva.



## ***7. CONCLUSIÓN***

## 7. CONCLUSIÓN

Durante estos 6 años de evolución (2005-2011), el “Proyecto EM-*line!*” ha sido un proyecto caracterizado por su dinamismo y entusiasmo de todas las personas que han trabajado en las distintas fases de su desarrollo. Dinamismo ¿por qué?, porque la idea original que desarrollamos a partir de las preguntas de los pacientes, no tiene nada que ver con lo que al final hemos sido capaces de desarrollar. Tanto es así, que cada vez que contábamos lo que queríamos hacer, el interlocutor era capaz de aportar nuevas ideas, que evidentemente, de forma constructiva hacían mejorar, a veces cuantitativamente y, a veces las aportaciones eran tan buenas, que la evolución era cualitativa. No tenemos duda alguna, que esta evolución seguirá en el futuro, y si somos capaces algún día, de distribuir el material a nuestros pacientes, probablemente, éste será mucho mejor del que se presenta en esta Tesis. Entusiasmo ¿por qué?, básicamente porque todos los colaboradores del programa lo han hecho a partir de la buena voluntad de colaborar con nosotros sin dudarlo un sólo segundo y, de forma absolutamente altruista. Sólo hubo una piedra en el camino: suerte que fue la primera que consulté y las fuerzas aún no flaqueaban. La colaboración de los profesionales ha sido extraordinaria: han seguido siempre las directrices de “nuestras exigencias”, invirtiendo en la mayoría de los casos tiempo personal y profesional en desarrollar material, recibiendo como única compensación la idea de que su trabajo podría ser de utilidad para los pacientes. En el peor de los casos nos han recibido con los brazos abiertos y nos han cedido material que ellos mismos habían editado para que lo adaptásemos a nuestras necesidades.

Este proyecto no habría podido desarrollarse en nuestra unidad si no fuese gracias a su colaboración.

Como conclusiones de esta Tesis podríamos destacar los siguientes puntos:

- 1.- El “Proyecto EM-*line!*” pretende ser una herramienta de rehabilitación cognitiva relativamente específica para la EM y de distribución gratuita.
- 2.- La colaboración entre diversos y variados profesionales de muy distintos ámbitos es posible, y ha conducido a la creación del “Proyecto EM-*line!*”.
- 3.- La aplicación del “Proyecto EM-*line!*” es factible, consiguiéndose un alto grado de adherencia y satisfacción por parte del paciente.

4.- *EM-line!* mejora el trastorno cognitivo en pacientes con EM.

5.- La esencia del "Projecte *EM-line!*" creemos que representa un punto de inflexión en la rehabilitación cognitiva de esta enfermedad. El futuro de la rehabilitación cognitiva en esta enfermedad debería de avanzar en esta dirección: estadios iniciales, en el domicilio e implicación familiar.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

## 8.- BIBLIOGRAFÍA

Allen DN, Goldstein G, Heyman RA, Rondinelli T. Teaching memory strategies to persons with multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev* 1998; 35: 405-410.

Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V, Portaccio E, Mortilla M, Guidi L et al., Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 63: 89-93.

Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis. A reappraisal after 10 years. *Arch Neurol* 2001; 58: 1602-1606.

Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Hakiki B, Giannini M et al. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2010; 31 (Suppl 2): S211–S214.

Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Ludice A, Della Pina D et al. Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3 year follow-up study. *Mult Scler* 2010; 16: 1474-1482.

Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Ricchiuti L, De Caro MF et al. The Rao's Brief Repeatable Battery and Stroop Test: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population. *Mult Scler* 2006; 12: 787-793

Amato MP, Portaccio E, Zipoli V. Are there protective treatments for cognitive decline in MS?. *J Neurol Sci* 2006; 245: 183-186.

Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006; 245: 41-46.

Amato MP, Zipoli V. Clinical management of cognitive impairment in multiple sclerosis: a review of current evidence. *The international MS Journal* 2003; 10: 72-83.

Amato PM, Portaccio E, Goretti B, Zippoli V, Battaglini M, Bartolozzi ML, et al. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing.remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007; 64: 1157-1161.

Amato PM, Hakiki, Goretti B, Rossi F, Stromillo ML, Giorgio A et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology* 2012; 78: 309-314.

Audoin B, Au Duong MV, Ranjeva JP, Ibarrola D, Malikova I, Confort-Gouny S et al. Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical

reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2005; 24: 216-228.

Audoin B, Ibarrola D, Ranjeva JP, Confort-Gouny S, Malikova I, Ali-Chérif A et al. Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. *Hum Brain Mapp* 2003; 20: 51-58.

Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2002; 16: 445-455.

Barak Y, Achiron A. Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2002; 47: 11-14.

Basso MR, Lowery N, Ghormley C, Combs D, Johnson J. Self-generation learning in people with multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12: 640-648.

Beatty WW, Blanco CR, Wilbanks SL, Paul RH, Hames KA. Demographic, clinical, and cognitive characteristics of multiple sclerosis who continue to work. *J Neural Rehab* 1995; 9: 167-173.

Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA. Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1989; 46: 113-119.

Benedict RH, Munschauer F, Linn R, Miller C, Murphy E, Foley F, Jacobs L. Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Mult Scler* 2003; 9: 95-101.

Benedict RHB, Cookfair D, Gvett R et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12: 549-558.

Benedict RHB, Shapiro A, Priore R, Miller C, Munschauer F, Jacobs L. Neuropsychological counseling improves social behavior in cognitively-impaired multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2000; 6: 391-396.

Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. Comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol* 2004; 61: 226-230.

Benton AL, Hamsher KS. *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City, Iowa: AJA Associates, 1989.

Birnboim S, Miller A. Cognitive strategies application of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004; 10: 67-73.

Brenk A, Laun K, Haase CG. Short-term cognitive training improves mental efficiency and mood in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2008; 60: 304-309.

Brissart H, Daniel F, Morele E, Leroy M, Debouverie M, Defer GL. Remédiation cognitive dans la sclérose en plaques: revue de la littérature. *Rev Neurol* 2011; 167: 280-290.

Brissart H, Leroy M, Debouverie M. Première évaluation d'un programme de remédiation cognitive chez des patientes atteints de sclérose en plaques: PROCOG-SEP. *Rev Neurol* 2010; 166: 406-411.

Camp SJ, Stevenson L, Thompson AJ, Ingle GT, Miller DH, Borrás C et al. A longitudinal study of cognition in primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 2891-2898.

Caro Y, Ibáñez E. La escala hospitalaria de ansiedad y depresión. Su utilidad práctica en Psicología de la salud. *Boletín de Psicología* 1992; 1: 43-69.

Chiaravalloti ND, DeLuca J. Self-generation as a means of maximizing learning in multiple sclerosis: an application of the generation effect. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 1070-1079.

Chiaravalloti ND, DeLuca J, Moore NB, Ricker JH. Treating learning impairments improves memory performance in multiple sclerosis: a randomised clinical trial. *Mult Scler* 2005; 11: 58-68.

Chiaravalloti ND, Demaree H, Gaudino E, DeLuca J. Can the repetition effect maximize learning in multiple sclerosis?. *Clin Rehab* 2003; 17: 58-68.

Comi G, Filippi M, Martinelli V, Campi A, Rodegher M, Alberoni M, Sirabian G, Canal N. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1995; 132: 222-227.

Compston A. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 4th ed. London: Curchill Livinstone; 2005.

DeLuca J. Fatigue. Cognition and mental effort. In: DeLuca J ed. *Fatigue as a window to the brain*. Cambridge, MA, USA: MIT Press, 2005: 37-57.

Demaree HA, Gaudino E, DeLuca J. The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Cogn Neuropsychiatry* 2003; 8: 161-171.

Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, Feinstein K, O'Connor P, Black S. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology* 2004;

62: 586-590.

Feinstein A. The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 157-163.

Fernández O, Fernández V, Guerrero M, León A, López-Madróna JC, Alonso A et al. Multiple sclerosis prevalence in Málaga, southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler* 2012; 18: 372-376.

Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM et al. Neuropsychological effects of Interferon  $\beta$ -1a in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000; 48: 885-892.

Fisher JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold S. Consortium for the National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. The multiple sclerosis functional composite measure (MSFC): An integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Mult Scler* 1999; 5: 244-250.

Flavia M, Stampatori C, Zanotti D, Parrinello G, Capra R. Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2010; 288: 101-105.

Flechter S, Vardi J, Finkelstein Y, Pollak L. Cognitive dysfunction evaluation in multiple sclerosis patients treated with interferon Beta-1b: An open-label prospective 1 year study. *IMAJ* 2007; 9: 457-459.

Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, et al. Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain* 1997; 120: 15-26.

Galetta SL, Markowitz C, Lee AG. Immunomodulatory agents for the treatment of relapsing multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2161-2169.

García Merino A, Fernández O, Montalbán X, de Andrés C y Arbizu T. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple: escalado terapéutico. *Neurología* 2010; 25: 378-390.

Gronwall D. Paced auditory serial addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills* 1977; 44: 367-373.

He D, Zhou H, Guo D, Hao Z, Wu B. Pharmacologic treatment for memory disorder in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10.

Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten*



Primaria 2001; 28 (6): 425-429.

Hildebrandt H, Lanz M, Hahn HK, Hoffmann E, Schwarze B, Schwendemann G et al. Cognitive training in MS: effects and relation to brain atrophy. *Restor Neurol Neurosci* 2007; 25: 33-43.

Hildebrandt, H..VILAT-G 1.0 – Software zur Behandlung von Gedächtnisstörungen, Benutzermanual.

Hirst C, Swingler R, Compston DA, Ben-Shlomo Y, Robertson NP. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a prospective population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1016-1021.

Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, Riazi A, Thompson A. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain* 2001; 124: 962-973.

Hoffmann S, Tittgemeyer M, Yves von Cramon D. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Current Opin Neurol* 2007; 20: 275-280.

Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 113-123.

Huijbregts SCJ, Kalkers NF, de Sonneville LMJ, de Groot V, Reuling IEW, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary and primary progressive MS. *Neurology* 2004; 63: 335-339.

Jonsson A, Andresen J, Storr L, Tscherning T, Sorensen PS, Ravnborg M. Cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients: a 4-year follow up study. *J neurol sci* 2006; 245: 77-85.

Jønsson A, Korfitzen EM, Heltberg A, Ravnborg MH, Byskov-Ottosen E. Effects of neuropsychological treatment in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 394-400.

Julian L, Merluzzi NM, Mohr DC. The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 81-86.

Kessler HR, Cohen RA, Lauer K, Kausch DF. The relationship between disability and memory dysfunction in multiple sclerosis. *Int J Neurosci* 1992; 62: 17-34.

Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, Pai LY, Muenz LR et al. Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple

sclerosis. *Neurology*. 2011; 76:1500-1507.

Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain* 1997; 120: 289-297.

Lebrun C, Blanc F, Brassat D, Zephir H, de Seze J and behalf of CFSEP. Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Mult scler* 2010; 16: 919-925.

Lester K, Stepleman L, Hughes M. The association of illness severity, self-reported cognitive impairment, and perceived illness management with depression and anxiety in a multiple sclerosis clinic population. *J Behav Med* 2007; 30: 177-186.

Lincoln NB, Dent A, Harding J, Weyman N, Nicholl C, Blumhardt LD et al. Evaluation of cognitive assessment and cognitive intervention for people with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 93-98.

Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907-911.

Mainero C, Caramia F, Pozzilli C, Pisani A, Pestalozza I, Borriello G et al. fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *NeuroImage* 2004; 21: 858-867.

Mattioli F, Stampatori C, Capra R. The effect of natalizumab on cognitive function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: preliminary results of a 1 year follow-up study. *Neurol Sci* 2011; 32: 83-88.

Mattioli F, Stampatori C, Bellomi F, Capra R, Rocca M, Filippi M. Neuropsychological rehabilitation in adult multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2010; 31 (Suppl 2): S271–S274.

Mendoza RJ, Pittenger DJ, Weinstein CS. Unit management of depression of patients with multiple sclerosis using cognitive remediation strategies: a preliminary study. *Neurorehabil Neural Repair* 2001; 15: 9-14.

Mendozzi L, Pugnetti L, Motta A. Computer-assisted memory retraining of patients with multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci* 1998; 19: S431-438.

Metzer A, Haiman G, Miller A. Cognitive training with MindFit for patients with multiple sclerosis. Poster presented at 23rd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Prague, October 2007. (P388).

O'Brien AR, Chiaravalloti N, Goverover Y, DeLuca J. Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: A review of the literature. *Arch Phys*

Med Rehabil 2008; 89: 761-769.

Oken BS, Flegal K, Zajdel D. Cognition and fatigue in multiple sclerosis: potencial effects of medications with central nervous system activity. Rehabil Res Dev 2006; 43: 83-90.

Otero S, Batlle J, Bonaventura I, Brieva LI, Bufill E, Cano A et al. Situación epidemiológica actual de la esclerosis múltiple: pertinencia y puesta en marcha de un registro poblacional de nuevos casos en Cataluña. Rev Neurol 2010; 50 (10): 623-33.

Otero-Romero S, Roura P, Solà J, Altimiras J, Sastre-Garriga J, Nos C et al. Increase in the prevalence of multiple sclerosis over a 17 year-period in Osona, Catalonia, Spain. Mult Scler 2012; April 30 [Epub ahead of print]

Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Mult scler 2009; 15: 2-8.

Patti F, Amato MP, Bastianello S, Caniatti L, Di Monte E, Ferrazza P et al. COGIMUS Study Group. Effects of immunomodulatory treatment with subcutaneous interferon beta-1a on cognitive decline in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler 2010; 16: 68-77.

Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Goretti B et al., for the COGIMUS Study Group. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. Multiple Sclerosis 2009; 15: 779–788.

Patti F, Leone C, D'Amico E. Treatment options of cognitive impairment in multiple sclerosis. Neurol Sci 2010; 31 (Suppl 2): S265–S269.

Penner IK, Kappos L. Retraining attention in MS. J neurol sci 2006; 245: 147-151.

Penner IK, Kappos L, Rausch M, Opwis K, Radü EW. Therapy-induced plasticity of cognitive functions in MS patients: Insights from fMRI. J Physiol París 2006; 99: 455-462.

Penner IK, Opwis K, Kappos L. Relation between functional brain imaging, cognitive impairment and cognitive rehabilitation in patients with multiple sclerosis. J Neurol 2007; 254 [Suppl 2]: II/53–II/57.

Penner IK. Preserving cognitive function right from the start. Personal communication in European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Gothenburg, 2010.

Peyser JM, Edwards KR, Poser CM. Cognitive functions in patients with multiple

sclerosis. Arch Neurol 1980; 37: 577-579.

Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston Naming Test. Second Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Pierson SH, Griffith N. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis. Behav neurol 2006; 17: 53-67.

Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS, Towle VL, Reder AT, Noronha A. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon  $\beta$ -1b. Neurology 1996; 47: 1463-1468.

Plohmann AM, Kappos L, Ammann W, Thordai A, Wittwer A, Huber S et al. Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 455-462.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011 69: 292-302.

Pompeii LA, Monn SD, McCrory DC. Measures of physical and cognitive function and work status among individuals with multiple sclerosis: a review of the literature. J occup rehabil 2005; 15: 69-84

Pujol J, Bello J, Deus J, Martí-Vilalta JL, Capdevila A. Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. Neurology 1997; 49: 1105-1110.

Quiñones-Ubeda S, Peña-Casanova J, Gramunt-Fombuena N, Böhm P, Comas L. Estudio normativo piloto de la segunda edición del Boston Naming Test en una muestra española de adultos jóvenes. Neurologia 2004; 19: 248-253.

Rabins PV, Brooks BR, O'Donnell P, Pearlson GD, Moberg P, Jubelt B et al. Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis. Brain 1986; 109: 585-597.

Rao S. A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis. Milwaukee ,WI: Medical College of Wisconsin, 1990.

Rao S, Hammeke TA, McQuillen MP, Khatri BO, Lloyd D. Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. Arch Neurol 1984; 41: 625-631.

Rao S. Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. J Clin Exp Neuropsychol 1986; 8: 503-542.

Rao S, Leo G, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: frequency, patterns and predictions. *Neurology* 1991; 41: 685-691.

Reitan, R. Trail Making test: Manual for administration, scoring, and interpretation. Bloomington: Indiana University, 1956.

Renom M, Garolera M, Sastre-Garriga J, Gonzalez I, Faixa C, Angé L et al. Effects of cognitive rehabilitation in Multiple Sclerosis. Poster presented at 22rd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Madrid, 2006.

Reuter F, Zaaoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I et al. Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 82: 1157-1159.

Rinaldi F, Calabrese M, Grossi P, Puthenparampil M, Perini P, Gallo P. Cortical lesions and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2010; 31 (Suppl 2): S235–S237.

Ritvo P, Fisher J, Miller D, Andrews H, Paty D, LaRocca N. MSQLI. Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory. The Consortium of Multiple Sclerosis Centers Health Services Research Subcommittee 1997. The National Multiple Sclerosis Society.

Rosti E, Hamalainen P, Koivisto K, Hokkanen L. One-year follow-up study of relapsing-remitting MS patients' cognitive performances: Paced Auditory Serial Addition Test's susceptibility to change. *J Intern Neuropsych Soc* 2007; 13: 791–798.

Rovaris M, Comi G, Filippi M. MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction. *J Neurol Sci* 2006; 245: 111-116.

Sanfilippo MP, Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 685-692.

Scherer P, Penner IK, Rohr A, Boldt H, Ringel I, Wilke-Burger H et al. The Faces Symbol Test, a newly developed screening instrument to assess cognitive decline related to multiple sclerosis: first results of the Berlin Multi-Centre FST Validation Study. *Mult Scler* 2007; 13: 402-411.

Schwid SR, Goodman AD, Weinstein A, McDermott MP, Johnson KP. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: minimal changes in a 10-year clinical trial. *J Neurol Sci* 2007; 255: 57-63.

Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, Sandoval G, Caceres F, Garcea O, Villoslada P.

Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Mult Scler* 2006; 12: 187-195.

Shatil E, Horowitz O, Metzger A, Miller A. Efficacy of a computer based cognitive training program on the cognitive performance of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: S290-S293.

Shatil E, Metzger A, Horvitz O, Miller A. Home-based personalized cognitive training in MS patients: a study of adherence and cognitive performance. *Neurorehabilitation* 2010; 26: 143-153.

Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 469-475.

Smith A. Symbol digit modalities test. Western Psychological services, Los Angeles, 1991.

Smith MM, Arnett PA. Disarthria predicts poorer performance on cognitive tasks requiring a speeded oral response in a MS population. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007; 29: 804-812.

Solari A, Motta A, Mendozzi L, Pucci E, Forni M, Mancardi G et al. Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. *J Neurol Sci* 2004; 22: 99-104.

Sohlberg MM, Mateer CA. Training use of compensatory memory books: a three stage behavioral approach. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989; 11: 871-891.

Stein DG, Hoffman SW. Concepts of CNS plasticity in the context of brain damage and repair. *J Head Trauma Rehabil* 2003; 18: 317-341.

Sturm W. Neuropsychological assessment. *J Neurol* 2007; 254 [Suppl 2]: II/12–II/14.

Sturm W, Hartje W, Orgass B, Willmes K. Computerassisted rehabilitation of attention impairments. In: Stachowiak FJ, De Bleser R, eds. *Developments in the assessment and rehabilitation of brain-damaged patients. Perspectives from a European concerted action*. Tübingen: Gunter Narr Verlag, 1993: 49–52.

Sturm W, Willmes K, Orgass B, Hartje W. Do specific attention deficits need specific training?. *Neuropsychol Rehabil* 1997; 7: 81-103.

Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006; 66: 172-177.

Vendrell JM, Renom M, Garolera I, Gonzalez P, Maguet P, Galán I. Uso de un programa de rehabilitación cognitiva informatizada en la Esclerosis Múltiple.

Comunicación presentada al II Congreso Internacional de Neuropsicología en Internet, 2003.

Vogt A, Kappos L, Calabrese P, Stöcklin M, Gschwind L, Opwis C et al. Working memory training in patients with multiple sclerosis: comparison of two different training schedules. *Restor neurol neurosci* 2009 27: 225-235.

Wechsler D. Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III. Manual Técnico. Madrid: TEA Ediciones, 1999.

Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36 Suppl: S6-11.

Weinstein A, Schwid SIL, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch Neurol* 1999; 56: 319-324.

Williams J, O'Rourke K, Hutchinson M, Tubridy N. The Face-Symbol Test and the Symbol-Digit Test are not reliable surrogates for the Paced Auditory Serial Addition Test in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12; 599-604.

Wilson B. Rehabilitation of Memory. New York: Guilford Press, 1987.

Winkelmann A, Engel C, Apel C, Zettl UK. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254 (Suppl 2): S35-S42.

Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, De Masi R, Bragadin LM, Tommasi MA et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 773-780.

Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Mucelli RP, Cazzato G et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol* 2001; 248: 416-421.

## **9. ANEXOS**



## ANEXO 1: Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)




Hospital Universitari de Girona  
Doctor Josep Trueta

Av. de França, s/n.  
17007 Girona  
Tel. 972 94 02 00  
Fax 972 94 02 70

Una vez leído en todos sus apartados el proyecto titulado : "EM-LINE: Programa de rehabilitación cognitiva específico para pacientes afectados de esclerosis múltiple.", consideradas convenientemente por parte de este Comité las normas éticas esenciales en investigación biomédica (declaración de Helsinki y sucesivas actualizaciones), se decide informar el proyecto como favorable.

Girona, 7 de Mayo de 2006.

  
Hospital Universitari de Girona  
Doctor Josep Trueta  
Comité Ético  
d'Investigació Clínica  
Institut Català de la Salut

Dr. Joan Ma. Mauri  
Presidente  
Comité Ético de Investigación Clínica  
Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta

**ANEXO 2: Carta de convocatoria para la reunión y hoja informativa del “Proyecto EM-line!” para los pacientes y sus familiares**

Girona, 29 d'abril de 2008

Benvolguts pacients i familiars:

El motiu de la present es fer-vos saber que el proper dilluns 19 de maig a les 8 del vespre, a la sala d'actes de l'Hospital Dr. Josep Trueta de Girona presentarem l'estudi:

**EM-line!: Programa d'estimulació Cognitiva per pacients afectats d'Esclerosi Múltiple.**

Aquest estudi va néixer al servei a la Unitat de Neuroimmunologia i Esclerosi Múltiple que coordina el Dr. Lluís Ramió del Servei de Neurologia del nostre hospital, i es realitza amb col·laboració amb la Universitat de Girona.

És un projecte innovador, que ha estat valorat positivament i premiat per diferents entitats científiques i socials, i que té com a objectiu proporcionar un instrument que realment sigui eficaç pel tractament del problemes cognitius, de memòria i de llenguatge que poden patir les persones amb Esclerosi Múltiple

El nostre estudi es basa en un programa d'estimulació cognitiva per aquesta malaltia, que nosaltres mateixos hem dissenyat i que intenta rehabilitar les funcions neuropsicològiques (memòria, enlentiment del pensament, problemes de trobar paraules...). La finalitat del projecte és disminuir el grau de discapacitat funcional cognitiva que genera la pròpia malaltia amb el pas dels anys.

Per aquest motiu us convidem a que assistiu a aquesta sessió informativa i d'aquesta manera poder conèixer de primera mà tota la informació referent al nostre projecte.

Cordialment,

Jordi Gich i Lluís Ramió  
(en nom de tot l'equip d'investigadors)

## FULL INFORMATIU

### TITOL DE L'ESTUDI:

#### **EM-line!: Programa d'estimulació cognitiva específic per a pacients afectats d'esclerosi múltiple.**

Si us plau, llegiu atentament la informació que conté aquest document que li ha donat el seu metge.

El seu metge l'ha invitat a participar en un estudi prospectiu d'intervenció, randomitzat i simple cec que té per objectiu proporcionar un instrument que sigui específic com a tractament rehabilitador de les funcions cognitives en pacients afectats d'Esclerosi Múltiple, amb la finalitat de disminuir el grau de discapacitat funcional que genera la pròpia malaltia. Actualment no disposem de mesures terapèutiques curatives al 100%, però sí que disposem de diversos tractaments farmacològics que modifiquen el curs de la malaltia alhora que disminueixen la discapacitat.

El nostre estudi es basa en un programa d'estimulació cognitiva específic per aquesta malaltia, que intenta rehabilitar les funcions neuropsicològiques (memòria, enlentiment, problemes de trobar paraules...) que sovint tenen afectades els pacients amb Esclerosi Múltiple.

L'estudi té una durada de sis mesos i es realitzaran 2 sessions setmanals d'una hora de durada.

Participar en aquest estudi no li suposa tenir de prendre cap tipus de medicació addicional. Tampoc li suposa cap tipus de cost econòmic.

Realitzarem una sèrie de proves cognitives que tenen la finalitat de saber el grau d'afectació cognitiva i una Resonància Magnètica funcional (exploracions basals). La meitat dels pacients seleccionats, es randomitzaran (selecció al atzar) a dos grups: a un grup se li realitzarà el tractament cognitiu i a l'altre no. Al cap de 6 mesos repetirem les proves (cognitives i de resonància)

Si els resultats són concloents i el material es distribueix, els investigadors de l'estudi es comprometen a proporcionar el material a cadascun dels pacients que hagin participat.

Si tenen algun dubte i volen realitzar les preguntes pertinents s'han de posar en contacte amb el Dr. Lluís Ramió en el número de telèfon 972.94.02.00 extensió 2396.

### **Anexo 3: Solicitud de participación en el “Proyecto EM-line!”**

Girona, 19 de maig de 2008

El/la sota signant....., després d’escoltar les explicacions dels investigadors principals en aquesta sessió informativa, manifesto el meu interès per participar en l’estudi pilot “EM-line: programa d’estimulació cognitiva per pacients afectats d’Esclerosi Múltiple”.

Sóc conscient que, malgrat el meu interès en participar en aquest estudi, es podria donar el cas que no complís els criteris necessaris per poder-ne formar part.

El meves preferències i disponibilitat en l’horari del grup d’estimulació cognitiva són:  
(us agrairíem que detalléssiu els dies i les hores així mateix el vostre telèfon de contacte)

Atentament,

Signatura de l’interessat/da

#### **Anexo 4: Consentimiento informado.**

#### **FULL DE CONSENTIMENT INFORMAT PER ESCRIT:**

**ESTUDI:** "EM-line: programa d'estimulació cognitiva per pacients afectats d'Esclerosi Múltiple".

Jo, \_\_\_\_\_

He llegit la fulla de informació que se m'ha entregat.

He pogut fer preguntes sobre l'estudi.

He rebut suficient informació sobre l'estudi.

He sigut informat per ( \_\_\_\_\_ )  
(investigador/es del estudi).

Comprendc que la meva participació és voluntària.

Comprendc que puc retirar-me de l'estudi:

1. Quan jo vulgui.
2. Sense haver de donar explicacions.
3. Sense que això repercuteixi en la meva assistència mèdica.

**LLOC I DATA** \_\_\_\_\_, \_\_\_\_ d \_\_\_\_\_ de 2010

#### **SIGNATURA:**

*Pacient*

*Metge informador*

Sr./a. \_\_\_\_\_ Dr./a. \_\_\_\_\_

## **ANEXO 5: Descripción de las pruebas neuropsicológicas utilizadas en la valoración cognitiva del “Proyecto EM-line!”.**

**BRB-N** (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis) (Rao et al., 1990):

**Selective Reminding Test (SRT)**: Evalúa la capacidad de aprendizaje y la retención a largo plazo verbal. Este test distingue entre memoria a corto y a largo plazo, y entre la dificultad de aprendizaje o de recuperación de la información. El procedimiento implica leer una lista de 12 palabras al paciente y hacerle recordar tantas palabras como sea posible en cualquier orden. En cada uno de los ensayos de aprendizaje, se presentan sólo palabras no recordadas del ensayo anterior. Después de los 6 ensayos, se realiza evocación libre pasados 11 minutos.

**10/36 Spatial Recall Test (10/36 SPART)**: Evalúa la capacidad de aprendizaje y la retención a largo plazo visuoespacial. Se presenta un dibujo con 10 fichas colocadas en un orden concreto en una parrilla de 6x36 durante 10 segundos. Los sujetos lo tienen que recordar y reproducir lo mejor posible en el mismo orden en una parrilla en blanco. Este proceso se repite en 3 ensayos de aprendizaje, con otro ensayo de memoria diferida después de 7 minutos. Los resultados son el número total de respuestas correctas durante los 3 ensayos de aprendizaje, y el número total de respuestas correctas realizadas en recuerdo libre diferido.

**Symbol Digit Modalities Test (SDMT)** (Smith 1991): Mide la atención, la velocidad de procesamiento de la información y la memoria de trabajo visual. Se presenta al sujeto una secuencia modelo de 9 figuras geométricas sin significado que corresponden cada una a un número. La tarea consistirá en colocar el número correspondiente a cada figura en una secuencia aleatoria de éstas. La puntuación total será el número de respuestas correctas durante 90 segundos.

**Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)** (Gronwall 1977): Mide la velocidad de procesamiento de la información, la memoria de trabajo y la atención. Se presentan por vía auditiva una serie de 60 dígitos simples, uno cada 3 segundos y se pide al sujeto que sume mentalmente cada dígito con el previo y diga en voz alta el resultado. La puntuación es el número de respuestas correctas.

**Word List Generation (WLG)**: Mide una de las funciones ejecutivas, en concreto, la fluencia verbal. Se pide al sujeto que diga nombres de una categoría semántica (en este caso, nombres de frutas y vegetales) durante 90 segundos. La puntuación es el número de respuestas correctas.

**FAS** (Controlled Word Association Test, COWA) (Benton et al., 1989):

Evalúa la capacidad de fluencia verbal fonética. El sujeto debe decir palabras que empiecen con las letras F, A, S durante un minuto con cada letra, excluyendo nombres propios, números, y derivados de las palabras ya mencionadas. La puntuación total corresponde a la suma de todas las palabras emitidas durante los tres ensayos.

**Subtests de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos - 3<sup>era</sup> Ed. (WAIS-III)** (Wechsler, 1999)

**Cubos:** Test visuoconstructivo que proporciona una medida de la capacidad de razonamiento abstracto y de praxis constructiva manipulativa con saturación de elementos visuoespaciales. Muestra una correlación elevada con el factor de inteligencia general.

**Dígitos:** En la forma *Directos* resulta una prueba de atención pasiva a estímulos auditivo-verbales, proporcionando la amplitud o *span* atencional. En la forma *Indirectos* evalúa la atención sostenida y principalmente la memoria de trabajo o *working memory*.

**Letras y números (Letter-Number Sequencing):** consiste en una tarea de memoria de trabajo que emplea estímulos auditivos. La manipulación de esta información en la memoria a corto plazo subyace al concepto de *memoria de trabajo*.

**Trail Making Test A y B (TMT-A y TMT-B)** (Reitan, 1956)

Esta prueba, procedente de la Batería Neuropsicológica de Halstead-Reitan, consta de 2 partes. En la primera (TMT-A) se pide al sujeto que una consecutivamente círculos numerados mediante líneas. En la segunda parte (TMT-B) el sujeto debe conectar círculos que contienen números y letras alternando entre las dos secuencias. Se le dice al sujeto que debe completar ambas partes “lo más rápido que pueda”. Se trata de una prueba que evalúa habilidades motoras y espaciales de búsqueda de estímulos, secuenciación (TMT-A) y flexibilidad cognitiva (TMT-B).

**Boston Naming Test (BNT)** (Kaplan et al., 2001)

Evalúa la capacidad de denominación por confrontación visual a través de 60 dibujos en blanco y negro que varían en grado de dificultad en relación a la frecuencia de la etiqueta verbal.

**Escala de Impacto de la Esclerosis Múltiple (MSIS-29)** (Hobart et al., 2001): Cuestionario de calidad de vida específico de la EM para adultos de ambos géneros. Valora dos dimensiones: física y psicológica.

**Euro-quo1 5D** (Herdman et al., 2001): un instrumento genérico de medición de la calidad de vida relacionada con la salud que puede utilizarse tanto en individuos relativamente sanos (población general) como en grupos de pacientes con diferentes patologías. El propio individuo valora su estado de salud, primero en niveles de gravedad por dimensiones y luego en una escala visual analógica (EVA) de evaluación más general.

**Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)** (Caro y Ibañez, 1992): Escala híbrida que valora ansiedad y depresión, con puntuaciones independientes y una total.

**Percepción de control del paciente: expectativas de autoeficacia (escala 0-100)**

**Percepción de control del paciente: expectativas de resultado (escala 0-100)**



**ANEXO 6: Registro de adherencia.**

**REGISTRO CALENDARIO**  
**(DOMICILIO)**

**PACIENTE**

<u>DIA</u>	<u>SI</u>	<u>NO</u>
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		

<u>DIA</u>	<u>SI</u>	<u>NO</u>
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		
50		
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		
60		
61		
62		

<u>DIA</u>	<u>SI</u>	<u>NO</u>
63		
64		
65		
66		
67		
68		
69		
70		
71		
72		
73		
74		
75		
76		
77		
78		
79		
80		
81		
82		
83		
84		
85		
86		
87		
88		
89		
90		
91		
92		
93		
94		

<u>DIA</u>	<u>SI</u>	<u>NO</u>
95		
96		
97		
98		
99		
100		

**TOTAL DIES FETS:**

## **ANEXO 7: Ejemplos del material (de lápiz y papel y manipulativo) del material desarrollado para el “Proyecto EM-line!”.**

**Problemas matemáticos:** En el material original se presenta un problema por página de papel. Las pistas se presentan aparte: en un apartado todas las primeras pistas de cada problema, en otro todas las segundas pistas... De esta manera, el paciente no tiene acceso a todas las pistas de golpe de la solución del problema. Las soluciones se presentan en páginas independientes a las de las pistas.

### **NIVEL BÁSICO**

#### **Problema 1**

Quina de les expressions següents té el valor més gran?

- A.  $10 \times 0,001 \times 100$
- B.  $0,01 : 100$
- C.  $100 : 0,01$
- D.  $10000 \times 100 : 10$
- E.  $0,1 \times 0,01 \times 10000$

### **NIVEL INTERMEDIO**

#### **Problema 1**

Els costats d'un rectangle són nombres enters i el seu perímetre és 32 cm. Quina és l'àrea màxima que pot tenir aquest rectangle?

### **NIVEL AVANZADO**

#### **Problema 7**

2 gats, que mengen contínuament i igual tots dos, es mengen 2 rates en dues hores. Si tenim 10 gats que mengen rates al mateix ritme que els anteriors, quantes rates es menjaran en 10 hores?

## **NIVEL BÁSICO- Primera pista**

### **Problema 1**

Per multiplicar un nombre per 10, 100, ... cal fer córrer la coma decimal a la dreta tants llocs com zeros té el multiplicador.

Per exemple:  $2'3 \times 100 = 230$        $0'01 \times 1000 = 10$

## **INTERMEDIO- Primera pista**

### **Problema 1**

Recorda: el perímetre és la suma de les longituds del costats i l'àrea s'obté multiplicant llarg per ample. Prova amb exemples.

## **AVANZADO Segunda pista**

### **Problema 7. Primera pista**

Quantes rates mengen 2 gats en una hora? *Resposta:* una rata.

## **NIVEL BÁSICO- Segunda pista**

### **Problema 1**

El producte de dos nombre no queda alterat per l'ordre de la multiplicació. Per exemple:  $10 \times 0'01 = 0'01 \times 10 = 0'1$

## **INTERMEDIO- Segunda Pista**

### **Problema 1**

Prova amb exemples, de manera ordenada: comença amb un rectangle de 15 cm de llarg i 1cm d'ample i calcula la seva àrea. Continua amb un rectangle de 14 cm d'ample i 2 cm de llarg, un de 13 cm x 3 cm... quines àrees obtens? *Resposta:* 15 cm<sup>2</sup>, 28 cm<sup>2</sup>, 39 cm<sup>2</sup>... i van augmentant.

## **AVANZADO Segunda pista**

### **Problema 7.**

Quantes rates mengen 10 gats en una hora? *Resposta:* cinc rates.

## **NIVEL BÁSICO- Tercera pista**

### **Problema 1**

Per dividir un nombre per 10, 100... cal fer córrer la coma decimal a l'esquerra tants llocs com zeros té el divisor.

Per exemple:  $2'3 : 100 = 0'023$        $0'01 : 1000 = 0'00001$

## **INTERMEDIO-Tercera Pista**

### **Problema 1**

Arribes a una àrea màxima que ja no pot créixer més? Per quines mides de llarg i ample? *Resposta:* per un rectangle de 8 cm x 7 cm = 56 cm<sup>2</sup>

## **AVANZADO Tercera pista**

### **Problema 7**

Quantes rates mengen 10 gats en deu hores? *Resposta:* 50 rates.

## NIVEL BÁSICO- Cuarta pista

### Problema 1

Per multiplicar un nombre per 0'1, 0'001 ... cal fer córrer la coma decimal a l'esquerra tants llocs com zeros té el multiplicador. És el mateix multiplicar per 0'1 que dividir per 10.

Per exemple:  $2'3 \times 0'01 = 0'023$      $2'3 : 100 = 0'023$

## NIVEL BÁSICO- Quinta pista

### Problema 1

Per dividir un nombre per 0'1, 0'001... cal fer còrrer la coma decimal a la dreta tants llocs com zeros té el divisor. És el mateix dividir per 0'1 que multiplicar per 10

Per exemple:  $100 : 0'1 = 1000$        $100 \times 10 = 1000$

## **NIVEL BÁSICO- Sexta pista**

### **Problema 1**

Si en una expressió hi ha multiplicacions i divisions es pot començar fent la operació de l'esquerra i després la de la dreta.

Per exemple:  $100 \times 0'1 : 10 = 10 : 10 = 1$



## **SOLUCIONES**

### **NIVEL BÁSICO- Soluciones**

#### **Problema 1**

Respuesta D

### **INTERMEDIO- Soluciones**

#### **Problema 1**

Respuesta:  $56 \text{ cm}^2$

### **AVANZADO-Soluciones**

#### **Problema 7**

Respuesta 50 ratas

## GENTE DE MENTE (material cedido por Agustín Fonseca y Sergio Aldrey):

Ejemplo de ejercicio de atención:

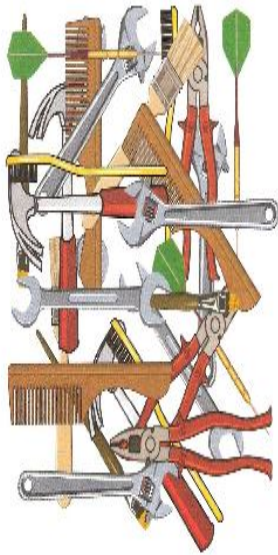
### Objetos

En estos juegos te presentamos una buena colección de objetos que se repiten. En unas ocasiones tendrás que descubrir el que más se repite o en otras el que menos aparece.

#### 74 Herramientas

0000

Entre los objetos están escondidos los objetos más comunes que solo se repite una vez y otro que se repite cuatro. Encuéntralos.

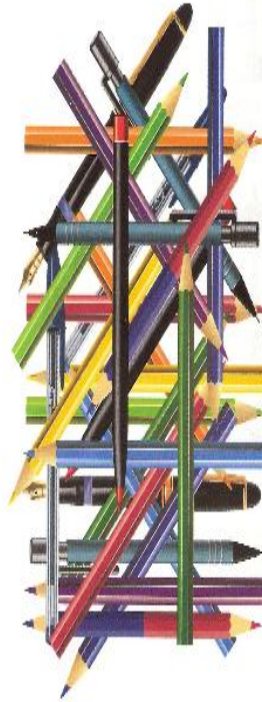


Objetos • 61

#### 75 Oficina

0000

Entre estos objetos aparecen repetidos dos veces, excepto uno, que se halla presente en tres ocasiones. ¿Sabes cuál es?



Objetos • 62

## **Enigmarius:**

### **L'ENIGMARIUS**

1. Atacado por un toro en casa de la modista, de 9 letras
2. La preposición que más tocan los carteros, de 5 letras
3. La carrera universitaria más directa, de 7 letras
4. El deporte japonés que provoca más cálculos, de 4 letras

**Pistas número 1:**

Enigmarius 1. Pensar lo que hacen los toros cuando atacan

Enigmarius 2. Algo que tocan muchos los carteros en homófono de una preposición

Enigmarius 3. Pensar en un sinónimo de directo

Enigmarius 4. Pensar en un deporte típicamente japonés

Pistas 2

Enigmarius 1. Pensar en algo que hace la modista

Enigmarius 2. Los carteros tocan mucho el *envase* dónde vienen metidas las cartas

Enigmarius 3. Pensar en una carrera universitaria que podamos relacionar con un  
sinónimo de directo

Enigmarius 4 Pensar en una operación que es homófona de un deporte japonés

Pista 3

Enigmarius 1. Pensar en una prenda que hace la modista y que suena parecido a lo que hace el toro cuando ataca.

## **SOLUCIONES**

1. Investido
2. Sobre
3. Derecho
4. Sumo

## **VERBALIA**

### **Logogrifs**

Donat un mot, es tracta de trobar en 3 minuts el màxim nombre de paraules

Vàlides de 4 lletres o més que es poden formar recombinant les lletres del mot inicial, sense que calgui fer-les servir totes cada vegada. Per exemple de BARCELONA podríem escriure BARCA, LONA, CABRA, BALENA, CELARAN, CREA, BALCÓ... L'objectiu és trobar les paraules llargues, però també mots originals.

Prova amb les següents paraules :

**REGIONS**

**IGNORES**

**SORGIEN**

**MAREES**

**PARTIR**

**PORTAR**

**RAPORTI**

**REGARÀS**

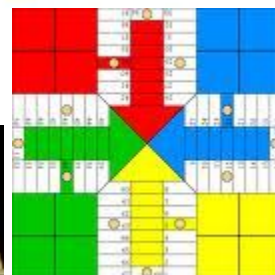
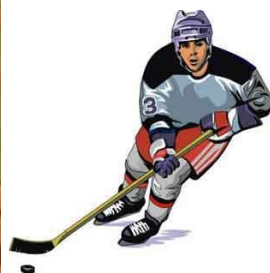
**SAGRERA**

**VARIANTE del ejercicio:** de un nombre de ciudad, encontrar 2 nombres de ciudades europeas.

**SOPAS DE LETRAS:** para aumentar la demanda cognitiva, se han modificado las instrucciones del juego original: El paciente primero tiene que memorizar una serie de imágenes (la cantidad de éstas, depende del grado de afectación) y tras su ocultación, debe buscar las imágenes memorizadas en la matriz. De esta forma, cambiando la instrucción del pasatiempo original, estamos estimulando diferentes funciones cognitivas a la vez (conversión de imagen a palabra, aprendizaje y memoria visual, memoria de trabajo....).

## 2. Medio:

G	E	K	I	C	N	R	R	E	C	I	O
O	X	A	A	U	J	B	A	S	A	L	T
L	G	X	A	R	R	A	N	C	A	B	O
B	I	O	M	S	A	F	D	A	M	E	S
I	E	B	I	A	L	T	A	L	Ç	D	M
T	U	I	R	O	H	Y	E	A	R	R	E
L	Q	E	G	V	E	A	C	D	P	O	S
L	O	B	S	I	E	B	C	A	O	C	Q
E	H	E	E	O	G	L	R	Ç	A	D	U
S	U	I	D	U	J	X	A	C	U	M	I
U	R	U	G	B	I	B	S	A	Ç	A	C
G	J	B	U	S	P	E	S	C	A	S	O

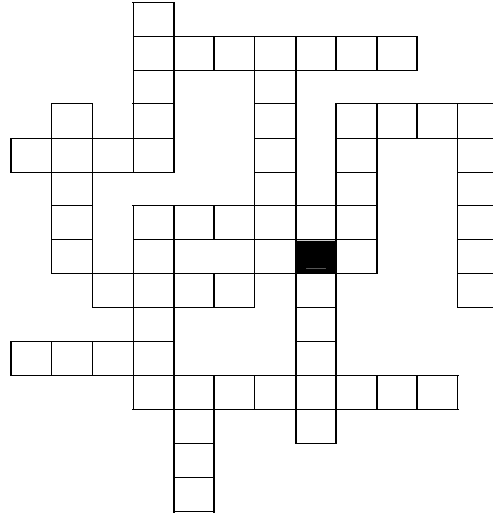






**CREUADES (CAT): ANIMALS**

**1. Fàcil (15 estímuls):**



## AHORCADO (castellano)

Se han eliminado:

- plurales
- palabras con “supuesta” alta frecuencia en otra categoría: general es más frecuente el adj. que el N.; soporte,
- posibles respuestas múltiples: “frente-fuente”. Esto ha eliminado muchas palabras de 4 letras: “casa” puede ser cosa, cara, cala, cera...
- palabras ortográficamente difíciles para este ejercicio: “principio”.
- Categorías que podrían ser problemáticas: “nosotros”
- Se ha intentado obtener, al menos la mitad, de secuencias CV.
- Frecuencias por familiaridad: medicamento = 34 no, és más

Alta frecuencia:

4	5	6	7	8	+8
7722	3783	4166	7085	3052	2103
Todo	Mundo	Tiempo	También	Entonces	Cualquier
Vida	Mujer	Hombre	Siempre	Mientras	Presidente
Nada	Noche	Cabeza	Momento	Historia	Demasiado
Tres	Lugar	Cuerpo	Todavía	Gobierno	Situación
Tipo	Señor	Pasado	Trabajo	Política	Importante
Amor	Gente	Verdad	Sentido	Sociedad	Presencia
Hijo	Tarde	Ciudad	General	Realidad	Precisamente
Hora	Final	Mañana	Partido	Problema	Televisión
Dado	Grupo	Número	Sistema	Interior	Naturaleza
Edad	Siglo	Dinero	Familia	Relación	Información
865	1060	1159	1176	943	745

Media frecuencia

4	5	6	7	8	+8
468	483	473	484	475	490
Duda	Mitad	Verano	Ejemplo	Espíritu	Violencia
Café	Radio	Modelo	Destino	Exterior	Diferencia
Olor	Calor	Cuello	Entrada	Solución	Compañeros
Plan	Feliz	Animal	Peligro	Compañía	Velocidad
Luna	Brazo	Precio	Materia	Economía	Esperanza
Baño	Gusto	Pareja	Calidad	Profesor	Matrimonio
Tren	Verde	Teatro	Terreno	Objetivo	Verdadero
Humo	Pared	Espejo	Noticia	Producto	Educación
Isla	Hotel	Visita	Espalda	Justicia	Administración
Gato	Nariz	Título	Caballo	Edificio	Individuo
211	297	359	354	328	322

## MATEMAGIA

### CUADRADOS MATEMÁGICOS

Debemos pensaren el tablero como “continuo”, es decir, que si nos salimos por el lado derecho seguimos a la misma altura por el izquierdo y si salimos por abajo seguimos por arriba. Por ejemplo, en la esquina inferior derecha hay un 64. Debemos pensar que el número situado a su derecha es un 57 (que es el primero que hay empezando el tablero por el otro lado) y el que hay debajo de él será el 8, que es el de la primera fila.

Los movimientos que vamos a hacer son movimientos de caballo de ajedrez iguales (por ejemplo: derecha derecha derecha arriba) dentro de una misma serie, aunque cambiarán para series distintas. Daremos 5 números de una serie y se debería saber cuál es el 6º. Lo pongo entre paréntesis.

### CUADRADO 1- BÁSICO

1	2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31	32
33	34	35	36	37	38	39	40
41	42	43	44	45	46	47	48
49	50	51	52	53	54	55	56
57	58	59	60	61	62	63	64

a) 1, 11, 21, 31, 33

b) 3, 20, 37, 54, 7

c) 42, 25, 16, 63, 46

d) 16, 22, 28, 34, 48

e) 5, 20, 35, 50, 1

## Series lógicas:

### SERIES DE NÚMEROS

1. BÁSICO: 1, 2, 2, 3, 3, 3, 4, 4, 4,
2. BÁSICO: 3, 5, 7, 11, 13, 17, 19
3. BÁSICO: 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24
4. INTERMEDIO: 1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34
5. INTERMEDIO: 4, 6, 10, 16, 26, 42, 68, 110,
6. INTERMEDIO: 1, 0, 2, -1, 3, -2, 4, -3, 5, -4,
7. INTERMEDIO: 1, 3, 5, 11, 21, 43, 85,
8. INTERMEDIO : 6, 7, 13, 20, 33, 53, 86, 139
9. AVANZADO: 2, 4, 12, 48, 240, 1440,
10. AVANZADO: 1, 4, 9, 25, 36, 49

## SOLUCIONES

1. **4** Se van repitiendo los números: el 1 una vez, el 2 2 veces, ...el 4 debería salir 4 veces
2. **23** Todos son números primos; el siguiente es 23
3. **27** Cada término se obtiene sumando 3 al anterior
4. **55** es la sucesión de Fibonacci clásica: cada término es la suma de los dos anteriores.
5. **178** Lo mismo: una sucesión de Fibonacci.
6. **6** Hay dos subsucesiones: la de los términos que ocupan una posición impar, que aumenta de uno en uno y la de los que ocupan una posición par, que disminuye de uno en uno.
7. **171** Cada término se obtiene multiplicando el anterior por dos y sumando una unidad, o restándola, alternativamente.
8. **225** Volvemos a una sucesión de Fibonacci: cada término es la suma de los dos anteriores
9. **10080** Cada término se obtiene multiplicando el anterior por 1, 2, 3, 4, ...  $1440 = 240 * 6$ , con lo que el siguiente es  $1440 * 7 = 10080$
10. **64** Todos los términos que aparecen son cuadrados de números enteros  $64 = 8^2$

## **JUEGOS DE MATEMAGIA**

### **JUEGO 1.**

1. Piensa un número de una cifra (1,2,3, ..., 9)
2. Súma 2 a ese número
3. Multiplícalo por 5 el resultado
4. resta 6 al producto que te ha quedado
5. Multiplica el último resultado por 2
6. Escribe sobre estas líneas el resultado: -----
7. Sigue en el apartado de soluciones

### **JUEGO 2.**

1. Escribe un número con dos cifras diferentes
2. Escribe otro número con las mismas dos cifras en diferente orden
3. De esos dos números de dos cifras, resta al mayor el menor
4. Escribe ese resultado en orden inverso
5. Suma los resultados obtenidos en los pasos 3 y 4
6. Comprueba la solución

### **MATEMAGIA SOLUCIÓN 1.**

Presiento que en la línea que está más a la derecha has escrito un 8 y en la situada más a la izquierda está el número que pensaste originalmente.

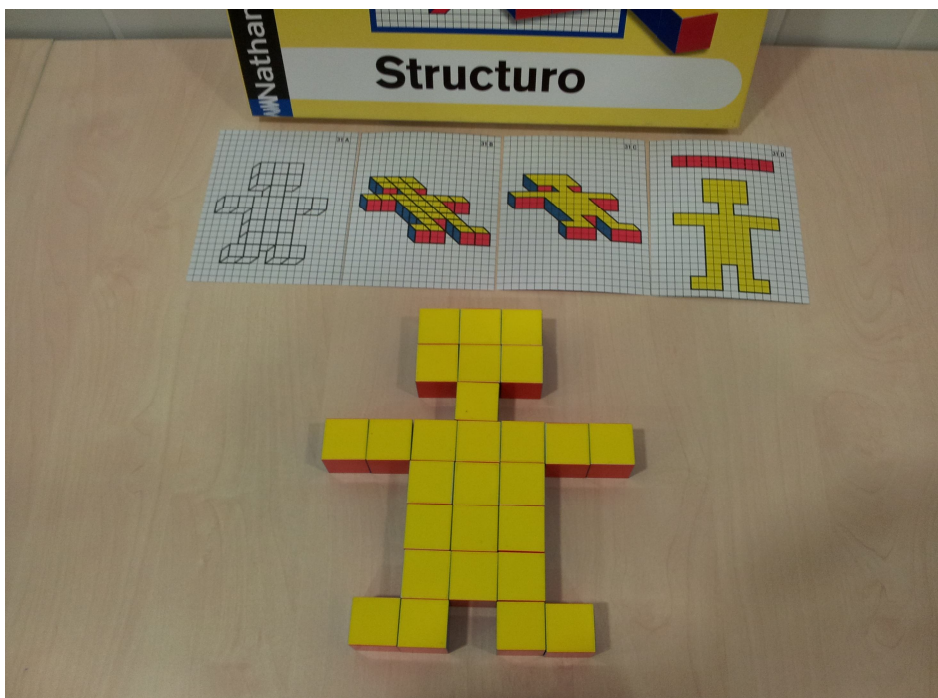
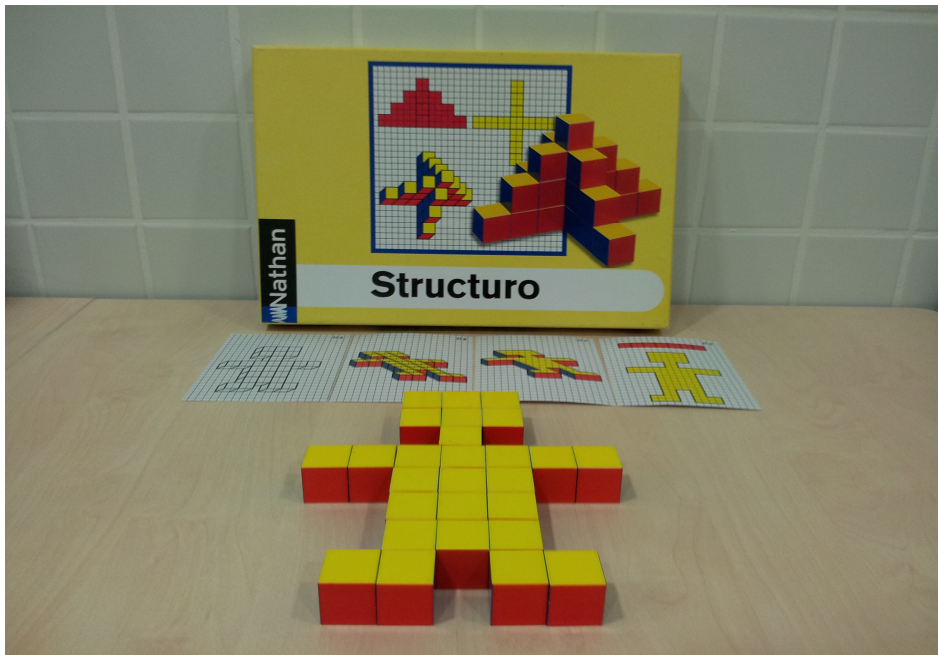
### **MATEMAGIA SOLUCIÓN 2**

El resultado es 99

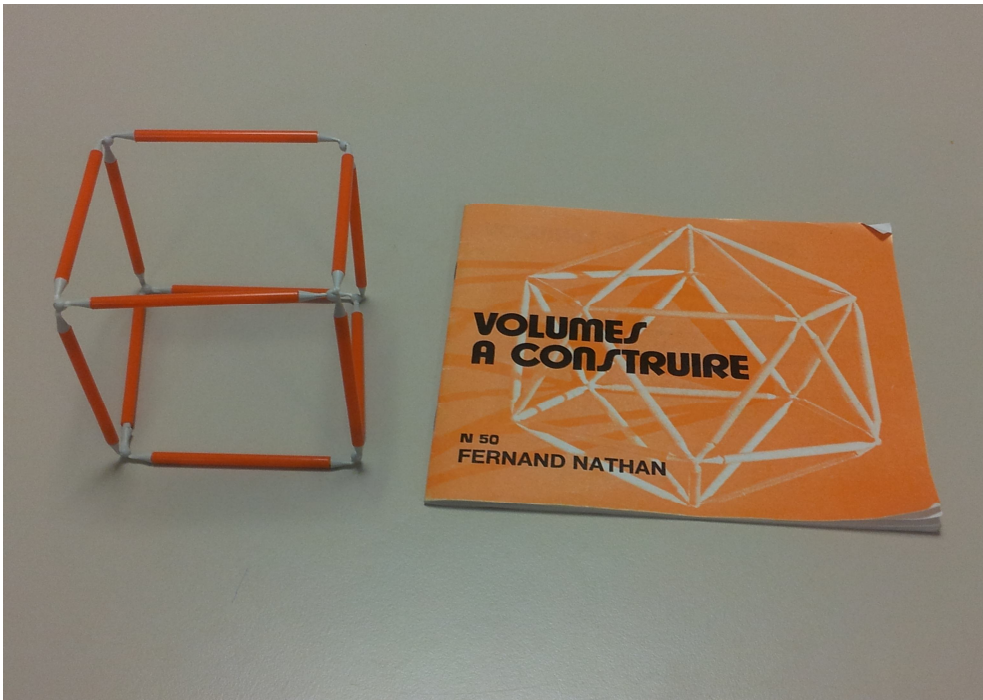


**MATERIAL MANIPULATIVO**

**STRUCTURO:**



**VOLUMES A CONSTRUIRE:**



**KRUR:**



## PAPIROFLEXIA:

### ESTRELLA DE QUADRATS

---

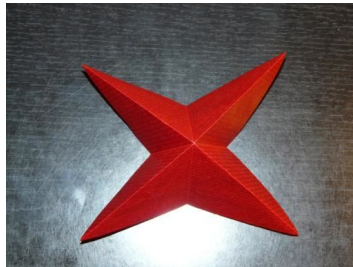


Per fer aquesta estrella necessiteu sis papers quadrats de tres colors diferents.

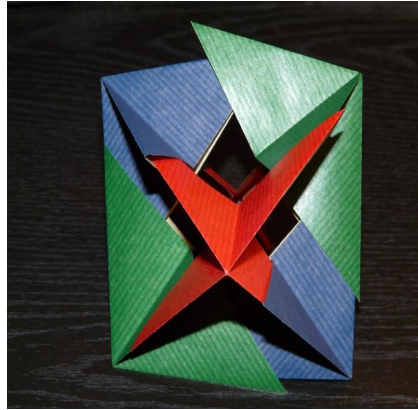
- 1) Agafeu un paper quadrat. Plegueu-lo i desplegueu-lo per les seves dues diagonals deixant la cara de color a fora. Gireu-lo i plegueu i desplegueu per les seves dues meitats per obtenir les marques de la figura.



- 2) Finalment, plegueu-lo per construir una espècie d'estrella de quatre puntes.



- 3) Feu el mateix amb els altres cinc papers restants.
- 4) Encaixeu les sis peces segons es veu a la figura. Fixeu-vos que les dues estrelles del mateix color estan oposades, de les quatre puntes de cada estrella dues queden per fora i les altres dues per dintre de les estrelles dels costats i que els tres colors coincideixen a cada quadrant.



5) Finalment, només es tracta d'anar ajuntant les sis peces per obtenir l'estrella final.





**JUEGOS BIMANUALES:**

- 1.- Una mà volta sobre la panxa i l'altre dona copets sobre el cap
- 2.- Arribar a separar els 4 dits (de l'índex al petit) en dos grups, fent una V
- 3.- Una mà gira a la dreta en l'aire i l'altre a l'esquerra

**CALENDARIO:** En la parte izquierda de la imagen se puede observar la portada del Calendario. En el centro una semana con los ejercicios diarios a realizar y en la parte de la derecha las soluciones.



**SOMA 4:**



**LANZADERA ESPACIAL:**





**SOLITAIRE HOOPERS:**



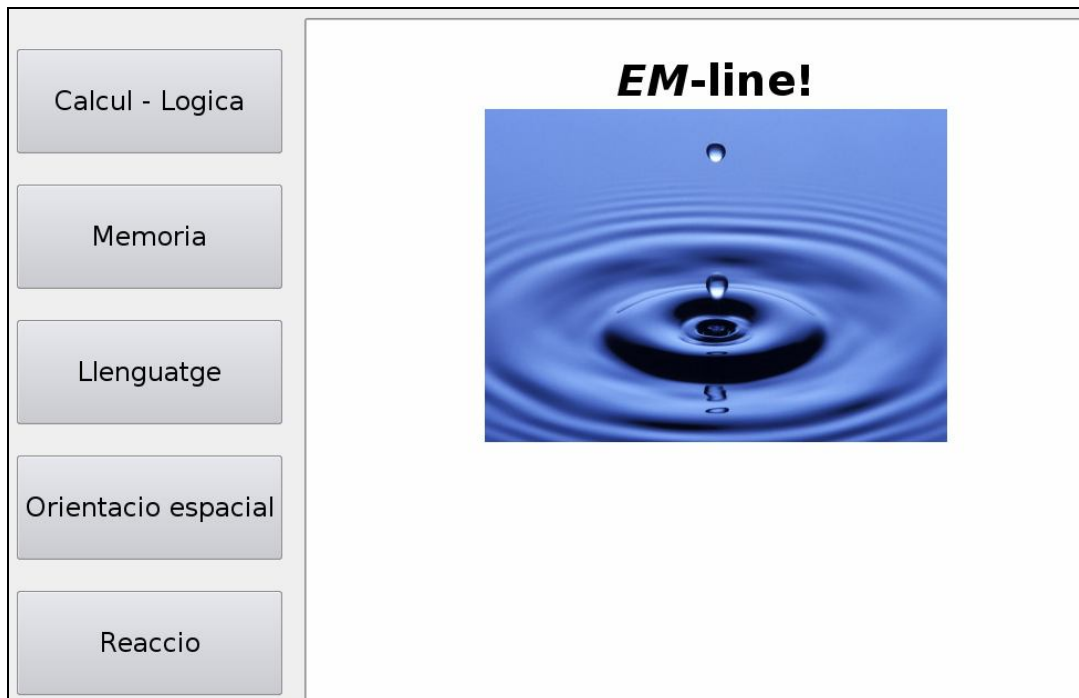
**TANGRAM DE 5 PIEZAS:**



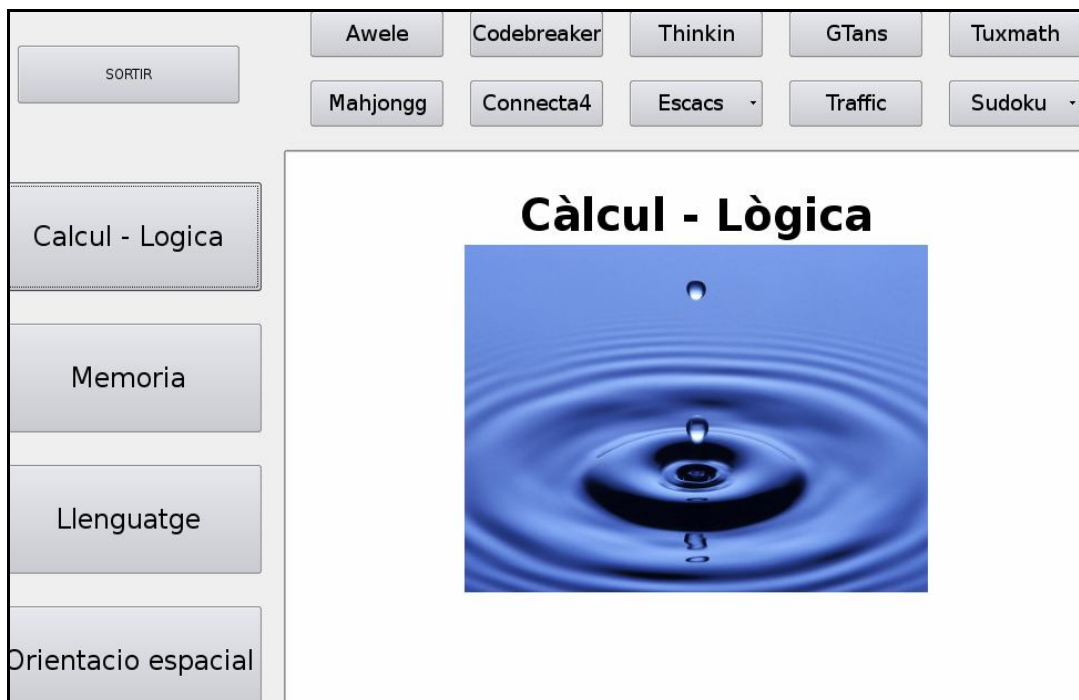
## MATERIAL INFORMÀTICO

### Menú principal Juegos UdG.

En la parte de la izquierda pueden observarse los juegos agrupados por funciones.



### Juegos de cálculo y lógica





## Juegos de Memoria

Concentració Vertical 1 Vertical 2 Vertical 3

Sortir LPairs Horitzontal 1 Horitzontal 2 Horitzontal 3


Calcul - Logica

**Memoria**

Llenguatge

Orientacio espacial

### Memòria



## Juegos de lenguaje

Sortir Anagrama Refranys

Hangman Word Hunt


Calcul - Logica

Memoria

**Llenguatge**

Orientacio espacial

### Llenguatge



## Juego de orientación espacial

Sortir

Tetris

Calcul - Logica

Memoria

Llenguatge

Orientacio espacial

### Orientació espacial



## Juegos de velocidad de procesamiento (reacción)

Sortir

SDLPong -

LBreakout -

Calcul - Logica

Memoria

Llenguatge

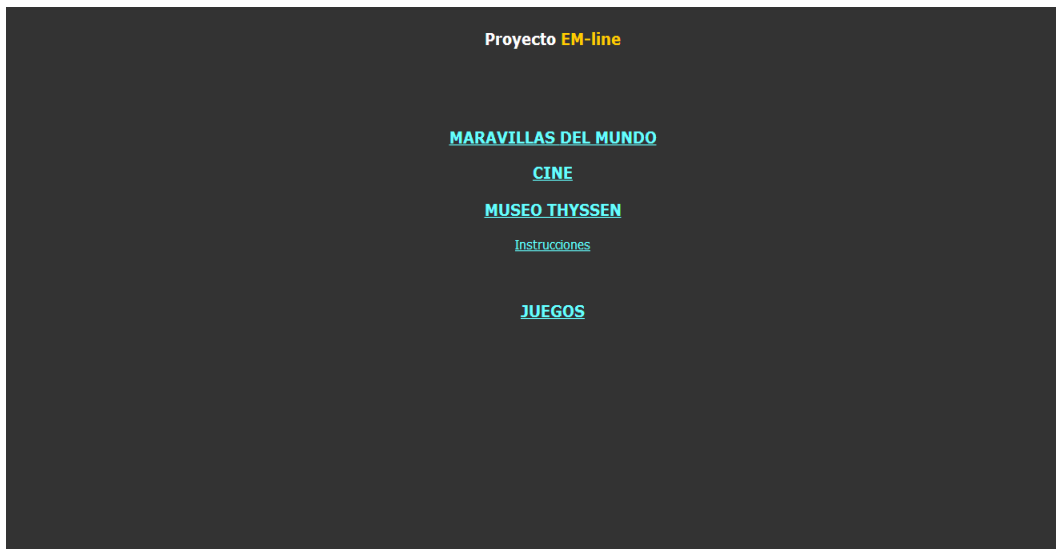
Orientacio espacial

### Reacció

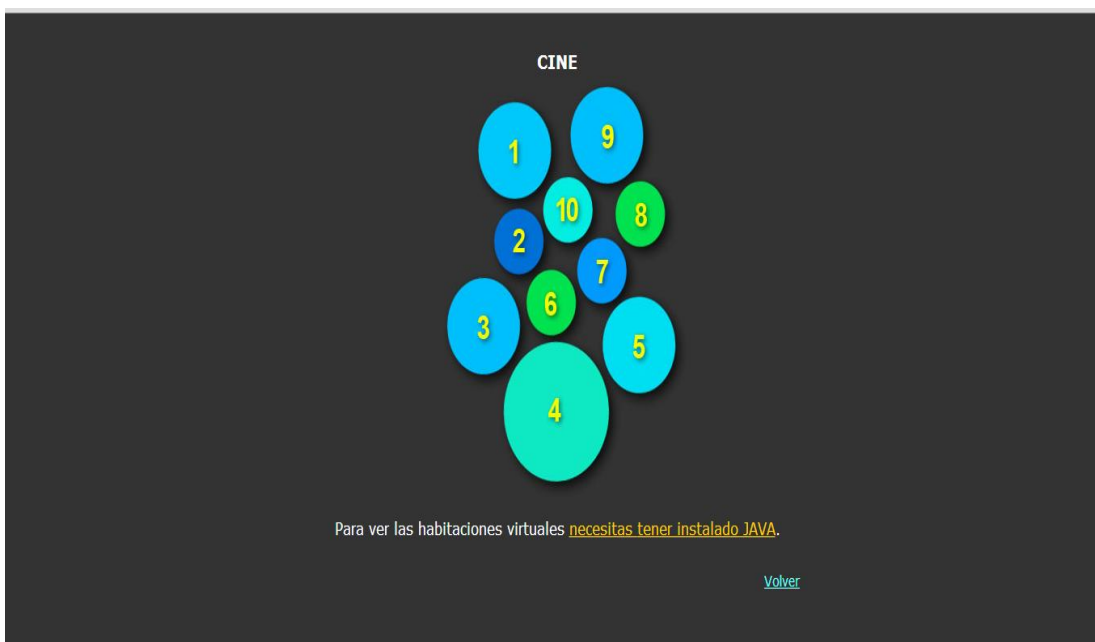


## HABITACIONES VIRTUALES

Menú principal Habitación Virtual y Juegos de working memory.




**Temática “Cine”:** 10 salas agrupadas por décadas. Cada sala contiene 5 películas



## SALA 9 (AÑOS 2000): GLADIATOR.

5 preguntas por película

Gladiator



Pregunta 1   Pregunta 2   Pregunta 3   Pregunta 4   Pregunta 5

[Volver a la sala](#)

## SALA 9 (AÑOS 2000): GLADIATOR

Texto explicativo de la película. No hay tiempo para aprenderse.

Gladiator



**Gladiator (2000)** retoma el cine épico del Imperio Romano contando la historia de Maximus Decimus Meridius un general romano que acaba convertido en gladiador hacia el 180 d.C. Muchos detalles del arranque de la película se basaron en la novela *Águila en la nieve*, ambientada 200 años después. La Roma Imperial fue reconstruida en la isla de Malta.

Hay muchos errores en la película: aparece un hombre con pantalones vaqueros en el campo de batalla, uno de los espectadores del coliseo tiene una botella de agua de 1,5 litros, pasa un carro de refrescos por el Coliseo, un romano utiliza una ballesta de cuatro astas que no se inventaron hasta el s. XII d.C. y la coraza que luce el emperador Cómodo era realmente de Augusto.

La película obtuvo 12 nominaciones a los Oscars de los cuales ganó: mejor película, mejor actor, mejores efectos visuales, mejor diseño de vestuario y mejor sonido.

## SALA 9 (AÑOS 2000): GLADIATOR

Pregunta nº 1 con opción de respuesta libre (sin ayuda).

Gladiator



¿En qué año se estrenó Gladiator?

Escribe tu respuesta y pulsa el botón inferior para comprobar si has acertado.

Comprobar tu respuesta

## SALA 9 (AÑOS 2000): GLADIATOR

Si el paciente no acierta la respuesta, tiene dos opciones: repetir respuesta libre o acceder a la elección múltiple (reconocimiento).

Gladiator



**Tu respuesta no es correcta**

Puedes [escribir otra respuesta](#)  
o también puedes [elegir entre varias opciones](#)

Comprobar tu respuesta

## SALA 9 (AÑOS 2000): GLADIATOR

Opción de respuesta múltiple (recuerda con ayuda, reconocimiento)

Gladiator



¿En qué año se estrenó Gladiator?

-->


Elige una respuesta del año 2000 y pulsa el botón inferior para comprobar si es correcto.

2001  
2002  
2003

Comprobar respuesta

## MARAVILLAS DEL MUNDO: Coliseo

El Coloso del Imperio



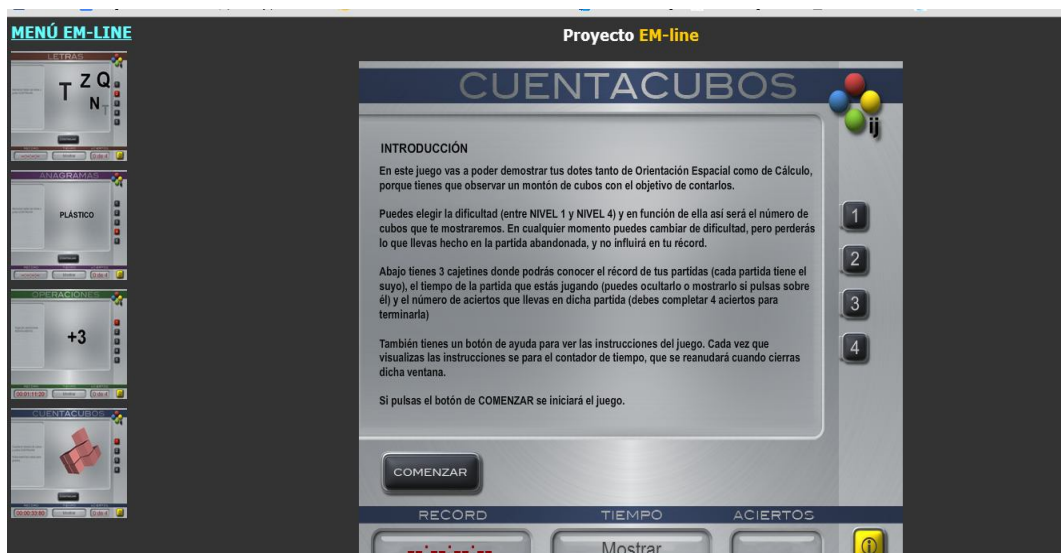
Pregunta 1   Pregunta 2   Pregunta 3   Pregunta 4   Pregunta 5

[Volver a la sala](#)

## MENÚ PRINCIPAL DE LAS SALAS DEL MUSEO THYSSEN-BORNEMISZA



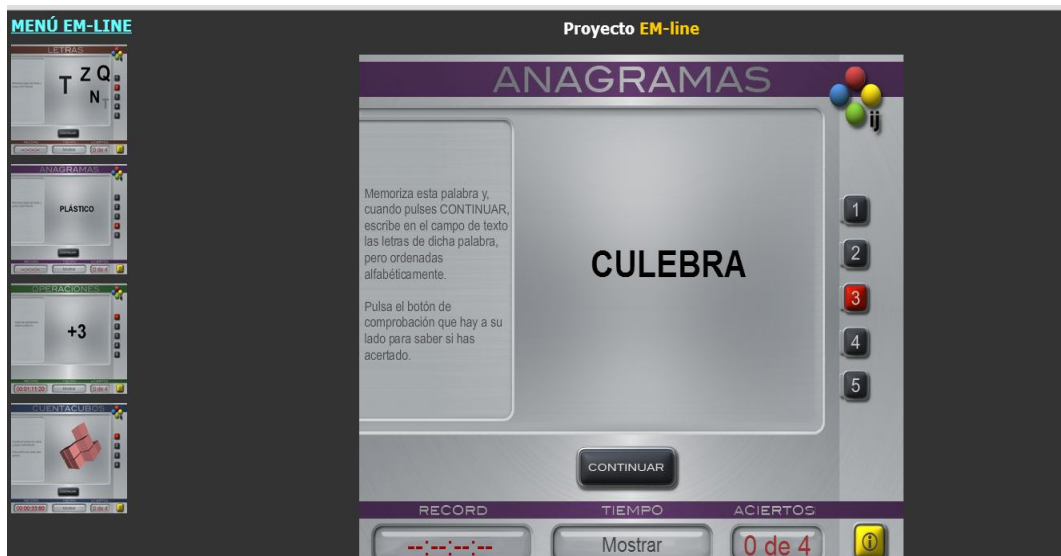
**JUEGOS DE WORKING MEMORY:** Menú principal: en la parte izquierda de la pantalla se pueden observar los cuatro juegos de working memory que se incluyen en el “Proyecto EM-line”



### Juego Letras. Nivel de dificultad 3.

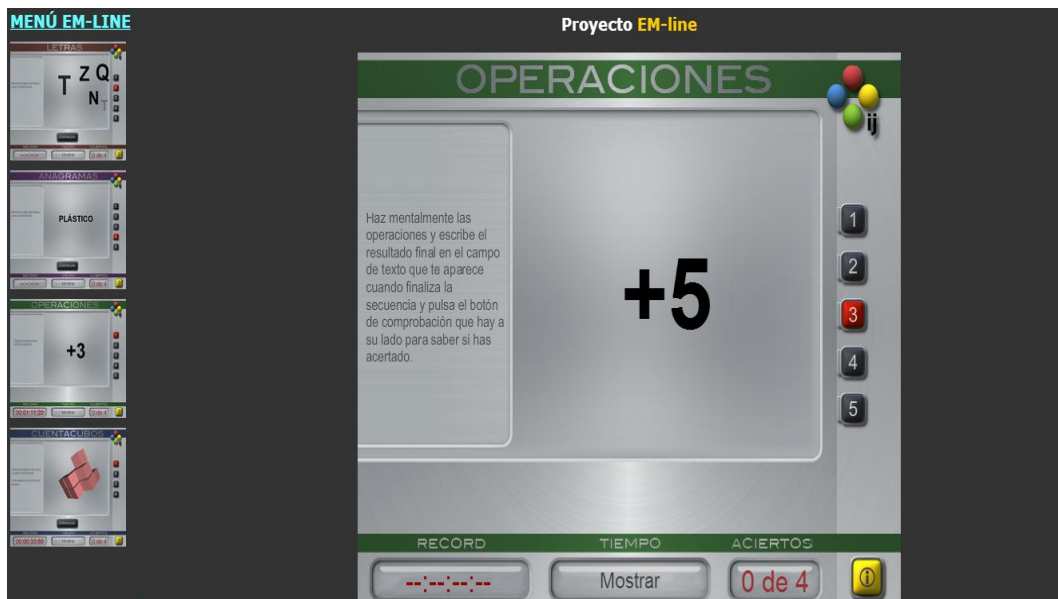


### Juego Anagramas. Nivel de dificultad 3.





### Juego Operaciones. Nivel de dificultad 3.



### Juego Cuentacubos. Nivel de dificultad 3.



**ANEXO 8: Difusión científica del programa de rehabilitación cognitiva, reconocimientos y noticias relacionadas con el “PROYECTE EM-line!” publicadas en prensa.**

Presentación del póster “¿Podemos ir más lejos en el abordaje de los trastornos cognitivos de los pacientes con esclerosis múltiple?: Proyecto EM-line! en la LX Reunión Nacional de la Sociedad Española de Neurología celebrado en Barcelona el 26-29 de noviembre de 2008.

Presentación del póster “Efficacy of a cognitive rehabilitation programme: “EM-line! Project” en el 26 congreso de la European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) celebrada en Goteborg, el 13-16 de octubre de 2010.

Presentación oral “Eficacia de un programa de rehabilitación cognitiva en la Esclerosis Múltiple: Proyecto EM-line!” en la LXII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Neurología celebrado en Barcelona el 16-19 de noviembre de 2010.

Presentación del póster ““EM-line! project: A cognitive rehabilitation Programme for patients with Multiple Sclerosis” en la 21 congreso de la European Neurological Society (ENS) celebrado en Lisboa el 28-31 de mayo de 2011.

Presentación del póster “Efficacy of a cognitive rehabilitation programme: EM-line! Project” en la 21 congreso de la European Neurological Society (ENS) celebrado en Lisboa el 28-31 de mayo de 2011.

1º Premio de la “Academia de Ciències Mèdiques” de Girona. Noviembre 2007.

Accésit de la Mutual Médica por el subproyecto del “Projecte EM-line!”: Canvis en els patrons d’activació cerebral mesurats per Ressonància Magnètica Funcional associats a la rehabilitació Cognitiva en pacients amb Esclerosis Múltiple”. Barcelona, febrero 2008

Beca de la Fundació Obra Social Caja de Madrid.

Accésit de la mejor comunicación oral de la Academia de Ciències Mèdiques de Girona. Mayo 2011.



**NEUROLOGÍA** EN LAS PRIMERAS FASES

## Rehabilitación cognitiva en casa para pacientes con EM

■ **Europa Press** Barcelona

Un grupo de investigadores de Gerona han desarrollado un programa para que afectados en fases iniciales por esclerosis múltiple (EM) puedan hacer rehabilitación cognitiva desde su domicilio, sin ningún tipo de coste y sin interferir en sus actividades diarias. El programa de investigación, denominado *EM-Line!*, lo han desarrollado el servicio de Neurología del Hospital Universitario de Gerona Doctor Josep Trueta, el Instituto de Informática de la Universitat de Gerona (UdG) y el Servicio de Resonancia Magnética de la Clínica Gerona.

La iniciativa surgió al detectar un vacío en el tratamiento de los síntomas cognitivos, así como de la necesidad clínica y asistencial de ofrecer un trata-

miento efectivo para los pacientes con problemas cognitivos en las primeras fases de la patología.

Se trata de un *kit* con material escrito, manipulable e informático que propone actividades para ejercitar la mente, especialmente el lóbulo frontal. Para demostrar su eficacia, se han seleccionado 44 pacientes, y se les ha dividido aleatoriamente en dos grupos: uno que utilizará los materiales del *EM-Line!*, dos horas semanales durante seis meses, y otro que no hará ningún tipo de intervención.

Según el Instituto Catalán de la Salud, el proyecto podría ser eficaz en jóvenes con lesiones de predominio subcortical, con un nivel de escolarización medio-alto y una alta capacidad de neuroplasticidad cerebral.



## Investigadors gironins creen una teràpia pionera per aplicar als malalts d'esclerosi múltiple

► Es tracta d'un programa per exercitar la ment que redueix la pèrdua de memòria i de concentració i s'està provant en 44 pacients

GIRONA | ROSER REYNER

Un total de 44 pacients gironins afectats d'esclerosi múltiple participen entre el mes de maig passat i el novembre que ve en un assaigü clinic promogut per un equip multidisciplinari d'investigadors de la demarcació que volen provar en aquests malalts com funciona l'anomenat «EM-Line», un programa pioner que han creat per buscar una teràpia efectiva als trastorns cognitius que solen aparèixer al principi de la malaltia i que no se solen tractar, com ara la pèrdua de memòria o la falta de capacitat de concentració. De moment els primers resultats apunten a una millora d'aquestes funcions, i s'espera que en menys d'un any se'n puguin

treure conclusions més definitives.

El programa d'investigació l'han dissenyat el servei de Neurologia de l'hospital Trueta de Girona, l'Institut d'Informàtica i Aplicacions de la UdG i el servei de Resonància Magnètica de la Clínica Girona. Segons va explicar ahir un dels seus principals impulsors, Jordi Gich, el projecte es va engegar en detectar que hi havia un buit en el tractament dels problemes cognitius que en alguns malalts ja es produeixen al principi de la malaltia.

L'esclerosi múltiple és una malaltia que provoca una pèrdua del recobriment de les neurones del sistema nerviós central (cervell, medulla espinal i nervi òptic), i que acaba pro-



L'equip multidisciplinari d'experts va presentar ahir el programa «EM-Line» al Parc Científic i Tecnològic.

### LES XIFRES

## 350 AFECTATS A GIRONA

**En augment cada any**  
A les comarques gironines en l'actualitat hi ha uns 350 ciutadans afectats per l'esclerosi múltiple. A Catalunya en són uns 4.800. Cada any se'n detecten uns 25 casos nous, o el que és el mateix, entre 4,7 i 5 per cada 100.000 habitants i any.

## 32 ANYS

**Edat mitjana en què es detecta**  
Segons van explicar els experts gironins, l'esclerosi múltiple se sol diagnosticar en pacients força joves, amb edats compreses entre 20 i 40 anys, i amb una mitjana calculada de 32 anys. La malaltia, com totes les del seu tipus, afecta més les dones.

duint greus alteracions físiques i cognitives. Malgrat tot, entre el moment del diagnòstic i el punt en què el pacient acudeix als centres de neurorehabilitació (per tractar-se sobretot físicament) passa un temps molt valuós durant el qual no se'l sol tractar i que en canvi es comença a considerar clau per conservar al màxim l'agilitat i les capacitats de la ment. El *kit* que han dissenyat els gironins podria ser clau per aconseguir-ho, i consta de material escrit, manipulatiu i informàtic, que és gratuït i es pot fer servir a casa mateix.



# Malalts d'esclerosi múltiple podran exercitar la ment des de casa

Un grup d'investigadors gironins han dissenyat un programa innovador

NÚRIA ASTORCH / Girona  
● Un grup d'investigadors gironins han dissenyat un programa innovador perquè afectats d'esclerosi múltiple (EM) puguin fer rehabilitació

cognitiva des de casa. Es tracta d'un paquet de material escrit, manipulable i informàtic que ajuda els malalts que estan en les primeres fases de la malaltia a exercitar la ment i intentar,

d'aquesta manera, al·litzar-ne l'avanç. A la regió sanitària de Girona, cada any es diagnostiquen 25 casos nous d'esclerosi múltiple, i la mitjana d'edat és de 32 anys.

El programa *EM-Line!* és, segons el director científic de l'Institut de Recerca Biomèdica de Girona (IdIBGi), Wifredo Ricart, «un exemple de recerca multidisciplinària que ha nascut per millorar la qualitat de vida dels malalts» d'esclerosi múltiple. En el disseny d'aquest programa, que ahir es va presentar públicament, hi han intervingut professionals de l'hospital Josep Trueta de Girona, de la UdG i de Clínica Girona. El neuròleg Lluís Ramió va explicar que amb el projecte es vol cobrir el buit que existeix en el tractament dels símptomes cognitius, ja que en alguns casos passen anys des del diagnòstic de la malaltia fins que el pacient acudeix a un centre de neurorehabilitació.

Marisa Martínez. AFECTADA D'ESCLEROSI MÚLTIPLE

## «El programa em sembla molt bé»

● **Quan van aparèixer els primers símptomes d'EM?**

—«Vaig tenir el primer brot fa vuit o nou anys, quan en tenia 36. Primer vaig començar amb marejos i després vaig deixar de caminar.»

—**Vostè és una de les seleccionades per participar activament en el programa, no?**

—«Sí, ens trobem dos cops per setmana al Trueta amb tres companys més i fem tres tipus de proves, de vint minuts de durada cadascuna.»

—**Què pensa del programa?**



—«Em sembla molt bé, perquè fins ara la rehabilitació sempre havia estat física, tot i que jo no n'he necessitat perquè m'he anat recuperant bé dels diferents brots.»

—**I del fet de participar-hi?**

—«Em considero una privilegiada perquè no sóc de les persones més afectades. També participo en un estudi sobre un nou medicament. Així que de fet estic en dos assajos i, tot i que ho faig de manera altruista, tinc clar que si funcionen qui se'n beneficiarà sóc jo.»

El projecte està en fase d'assaig clínic amb un grup de 44 pacients, una part dels quals participen activament en el programa

i l'altra no per poder comparar després resultats. Els afectats que participen activament en l'assaig, que s'acabarà al novembre, fan

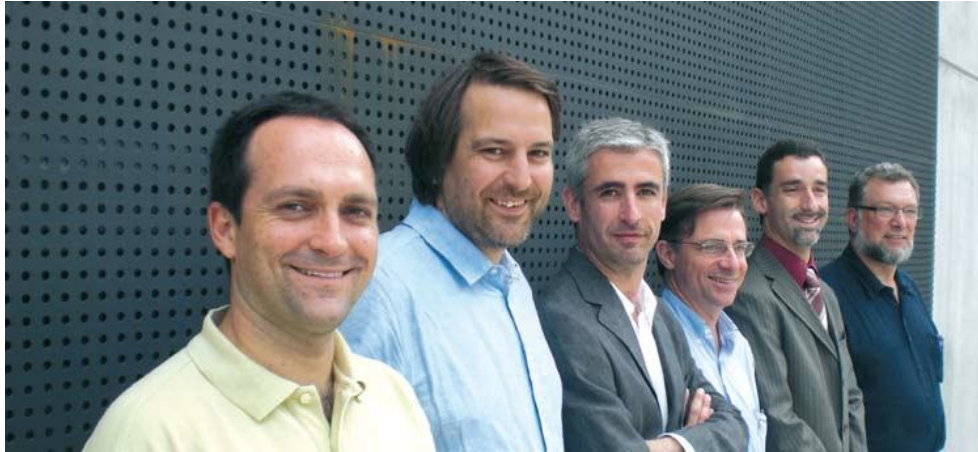
la rehabilitació al Trueta.

@ Més informació a [www.elpunt.cat](http://www.elpunt.cat)

Hospital Dr. Josep Trueta

/Carles Gorini/

# Em-Line!



Investigadors del grup VICOROB de la UdG participen en els assajos clínics del projecte EM-Line! Es tracta d'un programa perquè els afectats d'esclerosi múltiple puguin fer rehabilitació cognitiva des de casa seva.

L'esclerosi múltiple és la malaltia neurològica crònica i discapacitant no traumàtica més freqüent entre els adults joves. El fet que no s'hagi resolt encara el guariment i que afecti un nombre important de persones té com a conseqüència una elevada sensibilitat social cap a la malaltia. El ressò mediàtic que tenen les notícies relacionades amb l'esclerosi i les campanyes de sensibilització que es duen a terme, com la iniciativa «Mulla't per l'esclerosi múltiple», que cada començament d'estiu aplega milers de persones, en són un bon exemple. La presentació el passat mes de juliol del projecte EM-Line! no va ser una excepció i a l'acte, que va comptar amb la presència dels investigadors, de representants de laboratoris farmacèutics i de diferents institucions università-

ries i sanitàries, com va ser el cas de la directora dels Serveis de Salut a Girona, Marta Pedrerol, s'hi va afegir una nodrida representació dels mitjans de comunicació.

## El projecte EM-Line!

En aquest moment, l'EM-Line! és un procés que està en marxa. Els investigadors que hi participen volen verificar científicament si els malalts d'esclerosi múltiple, milloren després de seguir un programa d'estimulació cognitiva. El projecte consisteix, per una banda, en la producció d'un paquet que inclou materials de diversa tipologia que faran servir els ma-

## ANEXO 9: Declaración de conflicto de intereses

Girona, 27 de maig de 2013

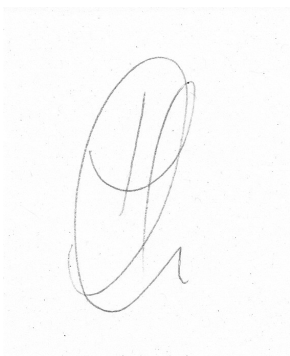
Jordi Gich i Fullà amb DNI 77912577-P, doctorant del programa de doctorat en ciències socials, de l'educació i de la salut de la UdG,

Exposa:

que per la realització i desenvolupament de la Tesi Doctoral titulada "Projecte EM-line!: programa de rehabilitación cognitiva para pacientes afectados de Esclerosis Múltiple", el sotassignant, va rebre donacions dels següents laboratoris farmacèutics: Biogen Idec, Merck Serono, Bayer Healthcare i Teva. Així mateix, es va rebre una donació de "La Caixa", una beca de "Fundación Obra Social Caja Madrid" (2008) i un premi de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Girona (2007).

Declara:

No tenir cap conflicte d'interessos amb les empreses i institucions que han finançat aquest projecte.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Jordi Gich Fullà', written in a cursive style.

Jordi Gich Fullà

Projecte EM-Line!

