



**Universitat de les  
Illes Balears**

Facultad de Psicología

**Trabajo de Fin de Grado**

# Rehabilitación de la memoria de trabajo en pacientes con EM. Una revisión sistemática

Bartomeu Vallespir Frau

Grado de Psicología

Año académico 2020-21

Trabajo tutelado por Ana María González Roldán

Departamento de Psicología

Se autoriza a la Universidad a incluir este Trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con finalidades exclusivamente académicas y de investigación.	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	x	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>

Palabras clave del trabajo: Esclerosis Múltiple; Memoria de trabajo; Déficit cognitivo; Rehabilitación.

## **RESUMEN**

**Antecedentes:** La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune de origen desconocido que afecta a más de 2.5 millones de personas, cuya tasa va incrementando en los últimos años. Se estima que aproximadamente un 65% de los pacientes con EM sufren un severo deterioro cognitivo, principalmente en la memoria de trabajo. Parece ser que estos déficits son los causantes de la incapacitación del paciente, por lo cual sería muy interesante averiguar cuáles son los tratamientos para mejorarlos.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en Cochrane, Pubmed, EBSCOhost, Web of Science y Scopus, hasta marzo de 2021. Todos los artículos fueron sometidos a un proceso de filtraje y se clasificaron dependiendo del tratamiento.

**Resultados:** Se incluyeron 14 estudios. Los resultados indicaron que existen evidencias de tratamientos efectivos para mejorar el rendimiento de la memoria de trabajo en pacientes con EM, siendo la rehabilitación cognitiva con ordenador, la perspectiva más explorada.

**Conclusiones:** Los hallazgos muestran que varios tratamientos tienen potencial para la rehabilitación de la memoria de trabajo en pacientes con EM. No obstante, es difícil identificar cuál es el tratamiento más eficaz, debido a las limitaciones de los estudios.

**Palabras clave:** Esclerosis Múltiple; Memoria de trabajo; Déficit cognitivo; Rehabilitación.

## **ABSTRACT**

**Background:** Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of unknown origin that affects more than 2.5 million people, whose rate has been increasing in recent years.

Approximately 65% of MS patients are expected to suffer severe cognitive impairment, mainly in working memory. It seems that these deficits are the cause of the incapacitation of the patient, so it would be very interesting to find out the treatments to improve them.

**Methods:** A systematic literature search was conducted in Cochrane, PubMed, EBSCOhost, Web of Science and Scopus, up to March 2021. All articles were subjected to a filtering process and classified depending on the treatment.

**Results:** Fourteen studies were included. The results indicated that there is evidence of effective treatments to improve working memory performance in patients with MS, being cognitive rehabilitation with a computer, the most explored perspective.

**Conclusions:** The findings show that several treatments have potential for the rehabilitation of working memory in patients with MS. However, it is difficult to identify which is the most effective treatment, due to study limitations.

**Keywords:** Multiple Sclerosis; Working memory; Cognitive deficit; Rehabilitation.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1 Definición y diagnóstico.....	5
1.2 Hipótesis explicativas .....	5
1.3 Aspectos clínicos .....	6
1.4 Alteraciones cognitivas de la EM .....	7
1.5 Memoria.....	8
1.5.1 Clasificación de la memoria.....	9
1.5.2 Memoria de trabajo .....	9
1.6. Objetivo e hipótesis .....	10
2. METODOLOGÍA.....	11
2.1 Criterios de inclusión/ exclusión y elegibilidad:.....	11
2.2 Estrategia de búsqueda: .....	11
2.3 “Screening” y selección: .....	11
3. RESULTADOS .....	19
3.1 Tratamientos con programas computarizados .....	19
3.2 Tratamientos grupales o de “papel y lápiz” .....	21
3.3 Tratamiento computarizado vs grupal .....	22
3.4 Tratamiento por estimulación .....	22
3.5 Tratamiento psicomotor + Realidad virtual .....	23
3.6 Tratamiento basado en técnicas de relajación.....	24
3.7 Tratamiento farmacológico.....	24
4. CONCLUSIONES.....	25
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	27

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Definición y diagnóstico**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica autoinmune, desmielinizante del sistema nervioso central (SNC), caracterizada por la aparición de lesiones inflamatorias con destrucción de mielina (Villa, Navarro y Villaseñor, 2017). La pérdida de las vainas de mielina que recubren los axones de las células nerviosas del SNC, provocan cicatrices pequeñas, duras y circunscritas, que reciben el nombre de placas escleróticas. Estas placas impiden la propagación eficiente de los impulsos nerviosos (Kolb y Wishaw, 2016).

Respecto a la prevalencia mundial, se estima que más de 2,5 millones de personas padecen EM, unos datos que han ido incrementándose en las últimas décadas, convirtiendo la EM en la enfermedad desmielinizante más frecuente del SNC y la primera causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes (Pérez-Carmona, Fernández-Jover, y Sempere, 2019). Existe una mayor prevalencia en Europa (más concretamente en los países escandinavos y nórdicos) con una tasa de prevalencia de 258/100.000 habitantes al norte de Escocia y es menos frecuente en América latina, con una prevalencia de 13/100.000 habitantes en México, en los países africanos y rara en países asiáticos como Japón, 2-3/100.000 habitantes (Porrás-Bethancourt, Núñez-Orozco, Plascencia-Alvarez, Quiñones-Aguilar, Sauri-Suárez, 2007).

Varios estudios epidemiológicos concuerdan en que existe una mayor prevalencia en las mujeres, con una relación 1.5-2:3, cuyo desarrollo empieza entre los 20-40 años, y a menudo, el progreso es más rápido en este sexo (Jurado, Mataró y Pueyo, 2013; Kolb y Wishaw, 2016; Roostaei y De Jager, 2020).

### **1.2 Hipótesis explicativas**

Respecto a la hipótesis de la afectación genética, la heredabilidad se sitúa entre el 35% y el 75%, y se ha hallado una mayor tasa de concordancia entre gemelos monocigóticos (30%) frente a los gemelos dicigóticos (5%) (Jurado et al., 2013; Roostaei y De Jager, 2020).

A pesar de la existencia de una elevada recurrencia familiar, las investigaciones no son concluyentes para atribuir la enfermedad a un determinado gen. No obstante, según

Roostaei y De Jager (2020) se ha observado la presencia del alelo HLA-DRB1 con un papel único en la EM, cuya presencia puede triplicar el riesgo de padecer la enfermedad.

Otras hipótesis sugieren que la presencia de EM es más común en aquellas zonas geográficas cuyas latitudes se encuentren más alejadas del Ecuador. No obstante, las investigaciones que recoge Roostaei y De Jager (2020), no muestran resultados concluyentes respecto a la relación entre la latitud y la EM, pero sí pone en evidencia el papel tan importante de la vitamina D.

Por otra parte, otra hipótesis muy estudiada es la relación que existe entre la EM y el virus Epstein-Barr, ya que más de un 99% de los pacientes con EM fueron infectados por el virus (Jurado et al., 2013; Roostaei y De Jager, 2020).

No obstante, gran parte de los autores que ha investigado sobre el tema concluyen que posiblemente se trate de la interacción compleja entre factores ambientales y una predisposición genética (Kolb y Wishaw, 2016; Porras-Bethancourt et al., 2007; Roostaei y De Jager, 2020).

### **1.3 Aspectos clínicos**

El transcurso de la enfermedad es variado dependiendo del ritmo de progresión, la duración y la actividad de recaídas (ver **Tabla 1**). Principalmente, la EM puede clasificarse en 5 formas evolutivas, siendo la variante remitente recurrente (EMRR), la más frecuente, afectando a más del 80% de los pacientes (Jurado et al., 2013; Villa et al., 2017).

**Tabla 1**

*Evolución clínica de la esclerosis múltiple*

Esclerosis remitente (EMRR)	múltiple recurrente	Existen periodos (brotes) en los cuales los síntomas se vuelven más agudos seguidos de periodos de recuperación
Esclerosis secundaria (EMSP)	múltiple progresiva	Los síntomas se agravan lentamente tras un inicio remitente recurrente. Puede haber o no recaídas

Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP)	La enfermedad es continua y gradual, los síntomas empeoran de forma gradual desde el inicio de la enfermedad
Esclerosis múltiple progresiva recurrente (EMPR)	Se trata de una progresión lenta con muchas recaídas que pueden recuperarse totalmente o no
Esclerosis múltiple benigna	No existe una progresión de la enfermedad, tras la exacerbación, hay recuperación completa

Se trata de una enfermedad un tanto heterogénea. Entre los síntomas más frecuentes cabe destacar disfunciones motoras, sensitivas y cerebelosas; como la debilidad muscular, espasticidad, temblores, dificultad al caminar, hiperreflexia, problemas oculares como la neuritis óptica o pérdida de la visión central, pérdida sensorial, disartria, ataxia, disfunciones autonómicas (vesical, intestinal sexual), que suelen ir acompañados de dolor, fatiga y problemas psicológicos como depresión o euforia, y, por último, las alteraciones cognitivas (Rosenthal, Stankiewicz, y Buckle, 2020; Porrás-Bethancourt et al., 2007).

Respecto a los déficits cognitivos, según los estudios de Rao, Leo, Bernardin y Unverzagt (1991) y Chiaravalloti y DeLuca, (2008), más de la mitad de las personas que sufren EM, pueden padecer alteraciones cognitivas, con una prevalencia de hasta el 65%.

Entre dichas alteraciones, las más afectadas son la atención, la velocidad de procesamiento de la información, las funciones ejecutivas, el aprendizaje y la memoria de trabajo (Arango-Lasprilla, DeLuca, Chiaravalloti, 2007; Chiaravalloti y DeLuca, 2008; Jurado et al., 2013; Rao et al., 1991).

#### **1.4 Alteraciones cognitivas de la EM**

Los pacientes con EM a menudo presentan déficits en las funciones ejecutivas como: habilidades de planificación, resolución de problemas, flexibilidad de pensamiento, organización y razonamiento abstracto y conceptual (Custodio, Montesinos, y López-Góngora, 2018; Jurado et al., 2013). Estas afectaciones dificultan la respuesta a cualquier situación (retroalimentación del medio ambiente), y de adaptarse al cambio, lo que provoca que en muchas ocasiones estos pacientes cometan los mismos

errores reiteradas veces, lo cual además de ser poco productivo puede ser peligroso para la salud (Jurado et al., 2013).

En cuanto a las habilidades visuo-espaciales, existe cierto acuerdo que pueden verse alteradas (Chiaravalloti y DeLuca, 2008; Rao et al., 1991; Vanotti, 2008). Según Jurado et al., (2013), esta capacidad, podría verse alterada debido a problemas de procesamiento primario como sucede en la neuritis óptica, frecuente en la EM, lo cual impediría reconocer objetos con facilidad como caras, procesar formas, medir distancias o percibir profundidades.

Respecto a habilidades lingüísticas, varios estudios como De Castro, Aranguren, Arteche, y Otano, (2002), Custodio et al., (2018) y Rao, et al., (1991), sugieren que existe una afectación en la capacidad de fluencia verbal, pero no en la comprensión del lenguaje.

En cuanto a la atención, pruebas que evalúan la atención selectiva parecen indicar que esta función se encuentra preservada en pacientes con EM. No obstante, no ocurre lo mismo al evaluar la atención sostenida y la atención dividida, ya que estos pacientes tienen problemas al tener que atender a varias tareas sincrónicas (Jurado et al., 2013).

## **1.5 Memoria**

La memoria es la capacidad cognitiva mayoritariamente afectada en pacientes con EM. Se trata de una capacidad cognitiva altamente compleja, que nos permite adquirir, almacenar y recuperar información (Alonso, 2012).

Sus tres funciones básicas son:

- 1) Codificación: entendiendo como aquel proceso encargado de transformar la información que recibe a través de los estímulos sensoriales, en una representación mental.
- 2) Almacenamiento: consiste en guardar o retener la información que ha sido procesada anteriormente para que en un futuro se pueda recuperar (Ardila y Ostrosky, 2012).
- 3) Recuperación: consiste en permitir el acceso a la información almacenada, para que esta pueda ser utilizada. Aparentemente, parece ser que se trata de una función de carácter voluntario. No obstante, su recuperación puede ser espontánea.

De este modo, la memoria proporciona el conocimiento necesario para que el ser humano pueda comprender el mundo, además de conservar la información presente y actualizarla a medida que entramos en contacto con nueva información (Alonso, 2012). Se trata de una capacidad que mantiene una estrecha relación con el resto de los procesos cognoscitivos, como la atención, las funciones ejecutivas, el lenguaje, la velocidad de procesamiento, etc.

### **1.5.1 Clasificación de la memoria**

Entre los modelos teóricos más reconocidos desde la neuropsicología de la memoria, se encuentra la teoría multialmacén de Richard Atkinson y Richard Shiffrin que divide la memoria en 3 sistemas que interactúan entre sí (Alonso, 2012; Ardila y Ostrosky, 2012).

- 1) La memoria sensorial (MS), es la primera etapa de la memoria, la encargada de reconocer en un periodo muy breve, cuestión de milisegundos, la información que perciben nuestros sentidos, ya sea el tacto, la visión, el olfato, la audición y/o el gusto (Ardila y Ostrosky, 2012).
- 2) La memoria a Corto Plazo (MCP), es la etapa que precede a la memoria de largo plazo, cuya función es la de organizar y analizar la información, como, por ejemplo: reconocer una cara, además de interpretar nuestras experiencias (Alonso, 2012).
- 3) La memoria a Largo Plazo (MLP), es la última etapa, en esta, la información se retiene durante un periodo de tiempo ilimitado, hasta el punto en que es posible que la información almacenada no se olvide (Ardila y Ostrosky, 2012).

No obstante, tanto la memoria a corto plazo como la memoria a largo plazo han sido subdivididas. La explicación más completa sobre la memoria a corto plazo es la formulada por Baddeley y Hitch, sobre el modelo de la memoria de trabajo, que proviene del inglés working memory (Ardila y Ostrosky, 2012).

### **1.5.2 Memoria de trabajo**

Sin embargo, como comenta Portellano Pérez y García Alba (2014): “la memoria a corto plazo y memoria de trabajo se encuentran estrechamente relacionados, pero no son exactamente lo mismo.” La memoria de trabajo hace referencia a la capacidad de mantener la información mientras se está trabajando en ella. Se trata de una modalidad de memoria activa, crucial para sustentar las bases de las funciones ejecutivas, permitiendo

realizar varias tareas al mismo tiempo, ensamblando informaciones y haciendo fluir mejor la respuesta cognitiva (Portellano Pérez y García Alba, 2014). Se trata de una habilidad, que nos permite recordar planes como instrucciones, relacionar ideas, considerar alternativas e incluso relacionar el presente con el pasado y el futuro (Ardila y Ostrosky, 2012).

La memoria de trabajo está íntimamente ligada con la capacidad de procesamiento de la información, definido como la capacidad de mantener y manipular información filtrada y seleccionada en un periodo corto de tiempo y la velocidad en que puede ser procesada esta información (Jurado et al., 2013). Se ha observado que a medida que aumenta la demanda en la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento es más deficitaria. De ese modo, los pacientes con EM presentan dificultades en tareas que requieren rapidez o una gran carga de procesamiento de la información o cuando la actividad ya ha cambiado, como, por ejemplo: seguir una lectura, una película o incluso una conversación (Custodio et al., 2018).

Al respecto, según Arango-Lasprilla et al., (2007), varios investigadores consideran que alteraciones en la memoria de trabajo, forman parte de una de las principales causas de incapacidad en personas con EM. Y por tanto según Portellano Pérez y García Alba (2014): “los ejercicios para consolidar y mejorar la memoria de trabajo deben formar parte esencial en cualquier programa de estimulación y rehabilitación cognitiva.”

## **1.6. Objetivo e hipótesis**

Teniendo en cuenta la importancia que tiene la memoria de trabajo en nuestro día a día y al tratarse de una de las funciones cognitivas más alteradas en pacientes con EM, una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes en el mundo, cuya prevalencia va incrementándose y que afecta a personas jóvenes con muchos años potenciales de vida, resulta prioritario hallar cuales son los tratamientos que se están llevando a cabo para mejorar la memoria de trabajo en pacientes con EM y de ese modo, mejorar la calidad de vida de dichos pacientes.

De este modo, el objetivo principal de dicho trabajo será explorar los tratamientos que se han llevado a cabo en los últimos 6 años para la rehabilitación de la memoria de trabajo en pacientes con EM, y hallar cual es el que obtiene los mejores resultados a través de una revisión sistemática.

## **2. METODOLOGÍA**

### **2.1 Criterios de inclusión/ exclusión y elegibilidad:**

En esta revisión sistemática se incluyeron todos los artículos en los que se realizara cualquier tipo de rehabilitación, tratamiento o terapia, que midiera la efectividad sobre la memoria de trabajo. Para la selección de los artículos, el único criterio de inclusión fue que los pacientes padecieran EM y no otras enfermedades, o una enfermedad comórbida con la EM. Respecto al tipo de estudio, se contemplaron tanto estudios longitudinales como transversales, independientemente de tratarse de estudios de cohortes, estudios de casos y control o estudios clínicos (aleatorizados o no). No obstante, sí se excluyeron aquellos estudios que no fuesen experimentales o cuasi experimentales, como revisiones sistemáticas, metaanálisis, notas o manuscritos. Además, se tuvo en cuenta el año de publicación, ya que se excluyeron todos aquellos estudios publicados antes del 2016. Para finalizar, solo se incluyeron en la revisión sistemática aquellos artículos publicados en inglés.

### **2.2 Estrategia de búsqueda:**

La revisión sistemática se ha realizado en base a la búsqueda exhaustiva de artículos provenientes de los siguientes buscadores o bases de datos: Cochrane, Pubmed, EBSCOhost, Web Of Science y Scopus, del inicio hasta el 20 de marzo de 2021. La estrategia de búsqueda se realizó de manera uniforme respecto a las 5 fuentes de información, utilizando los mismos descriptores “multiple sclerosis”, “working memory” y “rehabilitation”. Con el objetivo de agilizar la búsqueda, se realizó mediante la búsqueda avanzada de las diferentes bases de datos, utilizando el operador booleano “AND” para relacionar y combinar los términos. Para acotar la búsqueda se buscaron las palabras claves mencionadas en el dominio de campo “abstract”, con la intención de que todos los términos aparecieran en el resumen de cada documento.

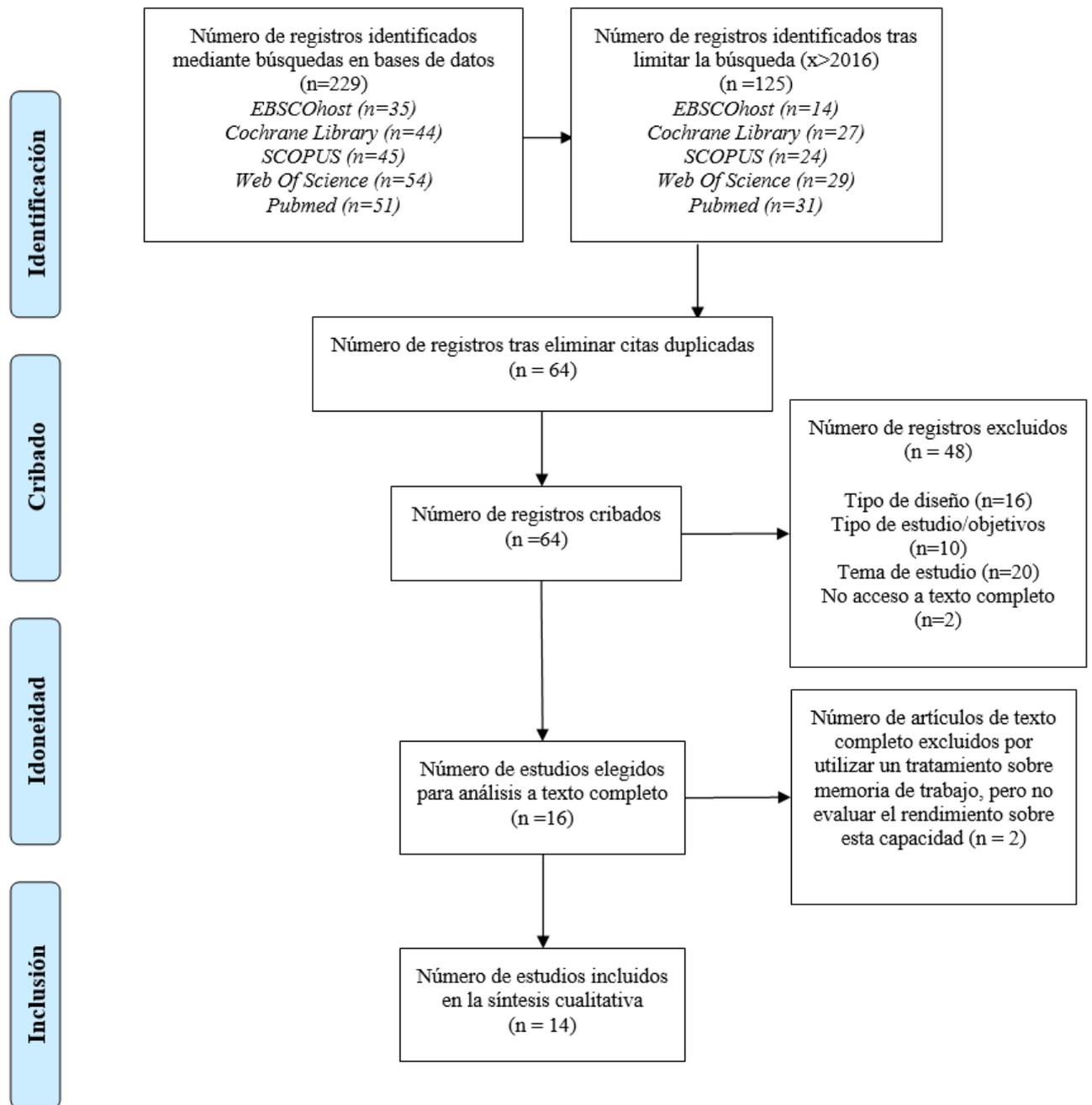
### **2.3 “Screening” y selección:**

Tras la búsqueda exhaustiva utilizando los descriptores mencionados en el apartado anterior, como puede observarse en la **Figura 1**, se identificaron un total de 229 artículos que contuvieron las palabras claves en los resúmenes de los artículos, provenientes de las siguientes bases de datos: EBSCOhost (n=35), Web Of Science (n=54), SCOPUS (n=45),

Pubmed (n=51) y Cochrane Library (n=44). Para filtrar y seleccionar los artículos, se limitó la búsqueda a aquellos artículos publicados a partir del 2016, hasta la fecha, excluyendo así, un total de 104 artículos. A continuación, mediante el gestor bibliográfico Mendeley, se reconocieron las citas duplicadas y se excluyeron del proceso de selección. Otros 16 artículos fueron excluidos por no tratarse de investigaciones experimentales o cuasi experimentales (revisiones sistemáticas, metaanálisis y/o manuscritos). Además, se excluyeron 10 artículos por no mencionar un tratamiento o terapia para la rehabilitación de la memoria de trabajo y otros 18, por no cumplir con los criterios de inclusión como: no referirse a la memoria de trabajo, no tratar a pacientes con EM o, por ser irrelevantes para la elaboración de dicha revisión sistemática. Finalmente fueron incluidos en el estudio 18 artículos tras excluir 2 artículos por utilizar un tratamiento sobre la memoria de trabajo, pero no valorar el rendimiento sobre esta capacidad.

**Figura 1**

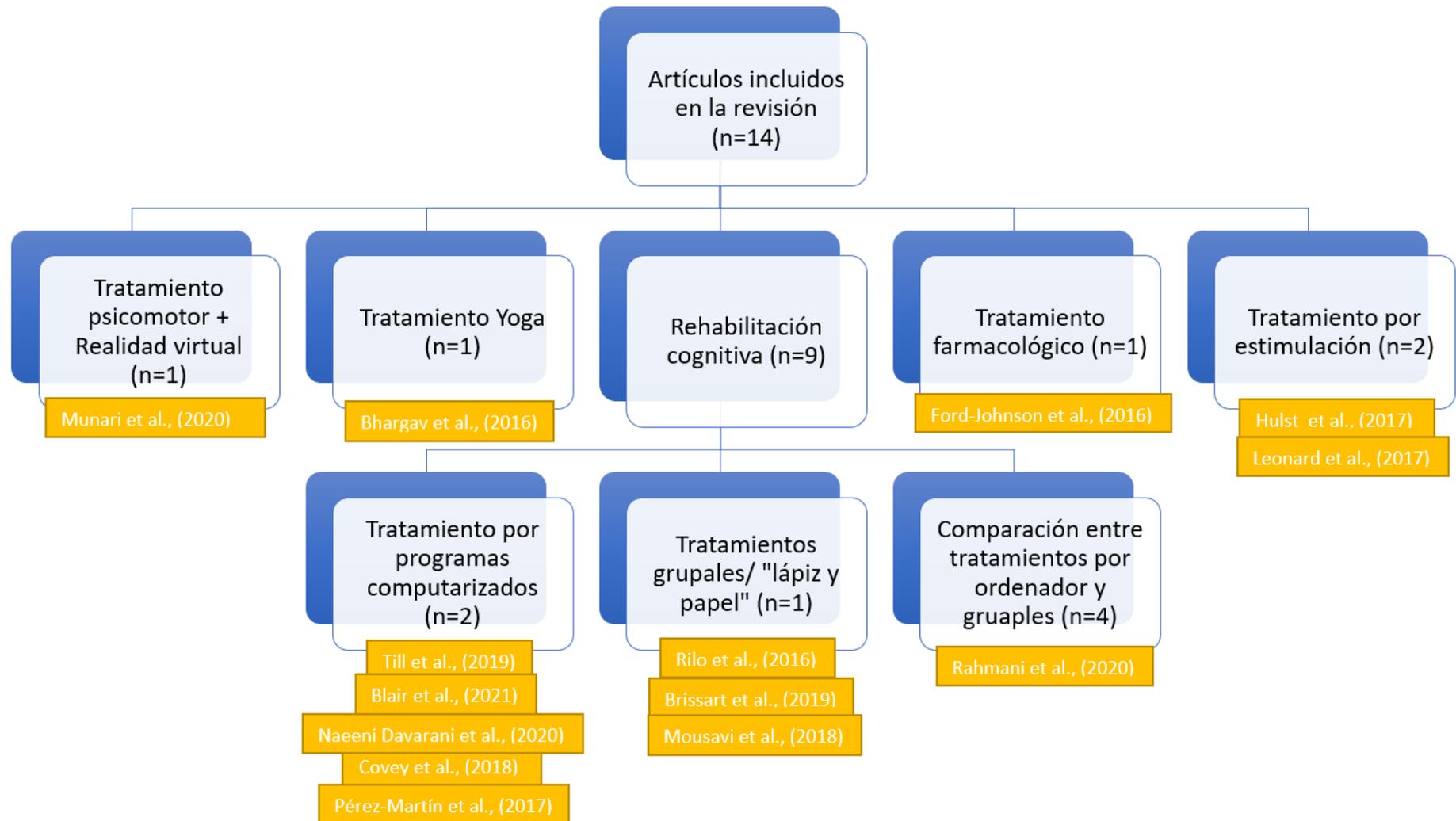
Diagrama de flujo



Nota: Esta figura describe cuál ha sido el proceso de selección y elección de los artículos incluidos en la revisión.

**Figura 2**

*Artículos incluidos en la revisión sistemática*



**Tabla 2**

*Síntesis de los estudios que pertenecen a la revisión bibliográfica.*

<b>AUTOR Y AÑO</b>	<b>MUESTRA</b>	<b>PROPÓSITO</b>	<b>INTERVENCIÓN</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>CONCLUSIONES</b>
<i>Munari et al., (2020)</i>	17 pacientes con EM grupo RAGT (n=9), grupo RAGT + VR (n=8)	Evaluar si el entrenamiento de marcha asistido por robot (RAGT) combinado con realidad virtual, es más eficaz que el RAGT estándar	Tratamiento de marcha asistida por robot (RAGT) estándar, y con realidad virtual (RAGT+RV)	Se encontraron mejoras significativas en la memoria de trabajo en el grupo RAGT-VR después del tratamiento	El RAGT + RV, puede tener un efecto beneficioso.
<i>Leonard et al., (2017)</i>	14 pacientes con EM grupo PONS activo (n=7) grupo PONS simulado (n=7)	Estudiar los efectos de la estimulación no invasiva de la lengua combinado con rehabilitación cognitiva y física sobre la memoria de trabajo, el equilibrio y la marcha.	Una terapia sobre la neuromodulación no invasiva de los nervios craneales (CN-NINM), mediante estimulador de neuromodulación portátil (PONS), combinado con rehabilitación cognitiva y física.	Ambos grupos demostraron una mejora muy significativa en sus puntajes COGMED desde el inicio.	La estimulación PoNS puede mejorar el rendimiento motor y la memoria de trabajo al mismo tiempo que genera neuroplasticidad.
<i>Pérez-Martin, Gonzalez-Platas, Eguia-Del Rio, Croissier-Elias, Sosa, (2017)</i>	62 pacientes con EM grupo programa asistido por ordenador (n=30) grupo control (n=32)	Evaluar la efectividad del programa asistido por ordenador en pacientes con deterioro cognitivo.	Programa de entrenamiento computarizado y entrenamiento en casa.	El grupo de tratamiento (TG) mostró mejoras significativas en las medidas de memoria verbal, memoria de trabajo y fluidez	La intervención puede ser eficaz para mejorar funciones cognitivas alteradas

				fonética después de la intervención.	
<i>Bhargav, Bhargav, Raghuram y Garner, (2016)</i>	18 pacientes con EM	Evaluar la efectividad de la meditación cíclica para mejorar funciones cognitivas afectadas.	Meditación cíclica (CM) y shavasana (SR).	Ambos grupos presentan mejoras en rendimiento psicomotor, memoria de trabajo y atención.	La CM, mostró resultados más significativos que la SR sobre la memoria de trabajo.
<i>Mousavi, Zare, Etemadifar y Taher Neshatdoost, (2018)</i>	60 pacientes con EM grupo tratamiento (n=20) grupo placebo (n=20) grupo control (n=20)	Evaluar la eficacia de la rehabilitación de la memoria sobre la memoria de trabajo en pacientes con EM.	Tratamiento grupal de rehabilitación de la memoria	El programa de rehabilitación cognitiva tuvo un efecto positivo en el rendimiento de la memoria de trabajo	El programa de rehabilitación se mostró eficaz.
<i>Ford-Johnson et al., (2016)</i>	16 pacientes con EM grupo 1 (n=9) grupo 2 (n=7)	Evaluar la eficacia del modafinilo para el tratamiento sobre los déficits de memoria, el aprendizaje y la fatiga.	Tratamiento de 200 mg de modafinilo.	Los participantes que tomaron 200 mg de modafinilo mostraron una mejora en las medidas de memoria de trabajo.	Los resultados indican que 200 mg de modafinilo tienen el potencial de mejorar la memoria de trabajo.
<i>Rilo et al., (2016)</i>	42 pacientes con EM grupo REHACOP (n=21) grupo control (n=21)	Evaluar el impacto de REHACOP para mejorar el funcionamiento cognitivo en pacientes con EM.	Programa REHACOP.	La comparación del grupo tratamiento con el control mostró diferencias significativas sobre la memoria de trabajo.	El programa REHACOP mostró ser efectivo.
<i>Covey, Shucard, Benedict, Weinstock-Guttman, Shucard, (2018)</i>	12 pacientes con EM grupo tratamiento (n=12) grupo control sano (HC; n=12)	Evaluar los efectos de la tarea n-back en pruebas sobre memoria de trabajo.	Tarea n-back de dificultad progresiva	Tanto los pacientes con EM como los HC mostraron una mejora significativa en las pruebas de memoria de trabajo.	La prueba adaptativa n-back puede resultar efectiva para mejorar ciertas funciones cognitivas.

<i>Brissart et al., (2019)</i>	110 pacientes con EM grupo ProCog-SEP (n=56) grupo placebo (n=54)	Evaluar la efectividad de un programa de rehabilitación cognitiva (ProCog-SEP) en pacientes con EM.	Programa ProCog-SEP.	ProCog-SEP fue más eficaz para aumentar el rango de dígitos hacia atrás y disminuir las omisiones de la memoria de trabajo.	Nuestros hallazgos sugieren que ProCog-SEP mejora la memoria verbal y de trabajo en pacientes con EM.
<i>Till, Kuni, De Somma, Yeh, y Banwell, (2019)</i>	9 pacientes con EM	evaluar los efectos de un tratamiento sobre memoria de trabajo en pacientes con EM	Programa CogMed.	8/9 participantes notaron mejoras subjetivas, pero los datos objetivos no los avalan.	Se necesita una investigación futura.
<i>Hulst et al., (2017)</i>	17 pacientes con EM grupo control sano (HC, n=11)	Evaluar los efectos de una sesión de estimulación magnética transcraneal de alta frecuencia (rTMS) sobre la memoria de trabajo.	Tratamiento mediante estimulación magnética transcraneal (rTMS).	La precisión de la tarea N-back (N2 y N3) mejoró después de la rTMS real (y no después de la rTMS simulada).	La rTMS real, disminuyó la hiperactivación de la zona DLPFC izquierda y aumentó la conectividad con la derecha.
<i>Rahmani, Rahimian Boogar, Talepasand, Nokani, (2020)</i>	60 pacientes con EM 3 grupos experimentales (n=12) 1 grupo control (n=12) 1 grupo placebo (n=12)	Comparar la efectividad de la rehabilitación cognitiva basada en computadora, manual y combinada para mejorar las funciones cognitivas	Rehabilitación cognitiva basada en la computadora (entrenamiento Captain's Log), manual (Paquete de rehabilitación cognitiva de Pars) y combinada.	Todas las comparaciones entre los tres grupos experimentales con los grupos de control y placebo fueron estadísticamente significativas.	La rehabilitación cognitiva mostró eficacia para la mejora de funciones cognitivas.

<i>Naeeni Davarani et al., (2020)</i>	60 pacientes con EM grupo experimental (n=30) grupo control (n=30)	Evaluar el efecto del software RehaCom cognitivo sobre atención, control de respuesta, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, habilidades visuoespaciales y funciones ejecutivas.	Programa RehaCom.	Los resultados mostraron que el tratamiento con RehaCom mejoró todas las funciones cognitivas estudiadas en la etapa posterior a la prueba.	En conclusión, el tratamiento con RehaCom puede tener efectos terapéuticos significativos.
<i>Blair et al., (2021)</i>	22 pacientes con EM grupo entrenamiento CWMT (n=11) grupo tratamiento habitual TAU (n=11)	Evaluar si el entrenamiento cognitivo mediante el entrenamiento computerizado asistido CogMed Working Memory Training (CWMT) es efectivo para mejorar funciones como la memoria de trabajo.	Programa Cogmed.	El grupo CWMT mostró un efecto significativo en la prueba de interferencia, y mejoras en la memoria de trabajo (intervalo de dígitos y secuencia de números y letras).	El entrenamiento cognitivo con CWMT tiene el potencial de mejorar la atención / memoria de trabajo en PwMS.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1 Tratamientos con programas computarizados

Los autores Till et al., (2019), realizaron un estudio piloto mediante el software Cogmed, un entrenamiento asistido por computadora basado en evidencia, específico para la memoria de trabajo.

Nueve pacientes jóvenes (14-24 años) con EMRR de inicio pediátrico formaron parte de la muestra del estudio. Los resultados hallaron un incremento de la media en memoria de trabajo verbal ( $M= 2,38$ ;  $SD = 1,53$ ) y un índice de mejora de la memoria de trabajo visual-espacial ( $M= 1,05$ ;  $SD = 0,45$ ). Además, se halló una correlación positiva y sólida entre el grado de mejoría en las tareas de memoria de trabajo verbal y el volumen cerebral normalizado ( $r(6) = .86$ ,  $p = .007$ ), medido con resonancia magnética. Por otro lado, hay que comentar que 8 de los 9 participantes reconocieron mejoras en su capacidad de memoria de trabajo en su vida diaria como, por ejemplo: “recordar los número de teléfono” o “recordar lo que alguien me ha dicho” (Till et al., 2019)

Estudios más recientes como Blair et al., (2021), compararon el entrenamiento Cogmed con el entrenamiento habitual (grupo TAU) en una muestra de 22 pacientes con EM, asignando 11 pacientes a cada grupo. Los investigadores utilizaron la prueba de suma serial inversa auditiva estimulada, PASAT, el test de símbolos y dígitos, SDMT y la prueba de interferencia de DKEFS como medida para los índices primarios de memoria/atención de trabajo y para los índices secundarios, subpruebas del WAIS-III (aritmética, intervalo de dígitos y secuenciación de letras y números).

Los resultados indicaron un efecto significativo de la prueba de interferencia de DKEFS ( $\chi^2(2) = 8,14$ ,  $p=0.02$ ), pero no de la prueba PASAT (medidor de memoria de trabajo auditiva) y la prueba SDMT (medidor de memoria de trabajo visual y velocidad de procesamiento). Respecto a los análisis de índices secundarios, se observaron puntuaciones significativas en secuenciación de letras y números WAIS-III ( $\chi^2(2) = 8,79$ ,  $p=.01$ ) y rango de dígitos (subprueba hacia atrás) ( $\chi^2(2) = 8,67$ ,  $p=.01$ ), en la evaluación tras el tratamiento (Blair et al., 2021). No obstante, cabe comentar que el grupo TAU, no mostró efectos significativos en ninguno de los índices primarios, lo que sugiere que la intervención Cogmed, puede resultar un enfoque terapéutico a tener en cuenta para la rehabilitación de determinados déficits.

Otra alternativa a tener en cuenta para la rehabilitación cognitiva computarizada es el programa REHACOM, cuyos módulos están altamente especializados para rehabilitar funciones como la memoria de trabajo, la atención, el control de respuesta y la velocidad de procesamiento. En el estudio elaborado por Naeeni Davarani et al., (2020), participaron 60 pacientes con EM, los cuales fueron asignados al azar a un grupo tratamiento (n=30) y a un grupo control (n=30). Se utilizaron varias pruebas como PASAT, SDMT y DKEFS, entre otras, en las que se evaluó su efecto pretratamiento, postratamiento y al cabo 10 semanas.

Las puntuaciones mejoraron en todas las pruebas tras las 5 y 10 semanas en el grupo tratamiento, mostrando una mejora en los pacientes del grupo experimental en comparación con el grupo control. Respecto a la prueba PASAT, se obtuvo una  $t(25) = 4.06$ ;  $p < .001$  al finalizar el tratamiento y una  $t(25) = 2.24$ ;  $p < .05$  a las 10 semanas del seguimiento. En la prueba SDMT, se obtuvo una  $t(25) = 6.40$ ;  $p < .001$  al finalizar el tratamiento y una  $t(25) = 4.23$ ;  $p < .001$  a las 10 semanas de seguimiento. Por tanto, los resultados indican que un tratamiento, durante 5 semanas, mediante el programa REHACOM, tiene un efecto significativo en la memoria de trabajo.

En consonancia con los hallazgos comentados anteriormente, Covey et al., (2018), realizaron un ensayo pretest, post-test, en el que observaron que un entrenamiento de 20 sesiones (25-30 minutos/sesión), mediante la técnica n-back de dificultad progresiva, podía resultar útil para mejorar funciones como la memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, atención compleja y capacidad de razonamiento. Para ello, compararon un grupo de 12 pacientes con EM, con 12 pacientes sanos, con características sociodemográficas similares. La tarea “letter-3-back”, midió la función de memoria de trabajo visual-verbal y obtuvo una puntuación ( $F = 63.31$ ,  $p < .001$ ). Por otra parte, la tarea “Spatial-3-back”, midió la memoria de trabajo espacial y obtuvo una puntuación de la sesión ( $F = 34.09$ ,  $p < .001$ ). Por tanto, se observó una mejora significativa en ambos grupos de tratamiento.

Un estudio ciego aleatorizado de Pérez-Martín et al., (2017) dispuso de un tamaño de muestra más significativo en el cual participaron 62 pacientes con EM, de los cuales 32, fueron asignados al grupo control y 30, al grupo experimental, que fueron evaluados con las pruebas SDMT y PASAT. Los resultados indicaron que el grupo control no mostró diferencias en el rendimiento cognitivo entre la condición inicial y la condición después de 3 meses, pero el grupo de tratamiento mostró mejoras en la memoria verbal, la

memoria de trabajo y la fluidez fonética (Pérez-Martín et al., 2017). Respecto al PASAT, se obtuvo una prueba  $t=22.02$  y un grado de significación  $p < .001$ , lo cual sugiere que el programa de entrenamiento computarizado y entrenamiento en casa puede ser eficaz para mejorar funciones cognitivas como la memoria de trabajo.

### **3.2 Tratamientos grupales o de “papel y lápiz”**

Sin embargo, autores como Rilo et al., (2016) han optado por tratamientos de “papel y lápiz” para la rehabilitación cognitiva como el tratamiento REHACOP. Estos autores realizaron un estudio aleatorizado de 42 pacientes con EM para evaluar la efectividad del programa REHACOP, un programa grupal de rehabilitación cognitiva integradora basado en los principios de restauración, compensación y optimización, compuesto de unas 300 tareas de dificultad progresiva. Para ello se compararon los resultados del grupo tratamiento ( $n=21$ ) y el grupo control ( $n=21$ ), en varias pruebas neuropsicológicas, como la subprueba de dígitos inverso de la escala de inteligencia adulta III de Wechsler, para la evaluación de la memoria de trabajo.

Se compararon los resultados sobre el rendimiento de la memoria de trabajo, el cual obtuvo una puntuación ( $F=6.61$ ;  $p < .0014$ ), entre la evaluación inicial y postratamiento. Estos resultados indican que hay mejoras cognitivas significativas, por tanto, el programa REHACOP, puede ser eficaz para la rehabilitación cognitiva en pacientes con EM.

Los hallazgos de entrenamientos de rehabilitación cognitiva grupal también pueden observarse en el estudio de Brissart et al., (2019), en el que se realizó un ensayo aleatorizado multicéntrico doble ciego para evaluar el efecto de rendimiento del programa ProCog-SEP, un programa cognitivo y psicoeducativo grupal, sobre un grupo placebo en pacientes con EM. El grupo tratamiento ( $n=52$ ), realizó un total de 13 sesiones de 2 horas distribuidas en 6 meses, las mismas que el grupo placebo ( $n=49$ ), a pesar de no recibir asesoramiento cognitivo.

Los participantes de ProCog-SEP puntuaron más alto en la prueba de retroceso de la extensión de dígitos ( $p < .01$ ) y cometieron menos omisiones ( $p < .04$ ), lo que sugiere una mejora en la actualización verbal y las capacidades de manipulación (memoria de trabajo) (Brissart et al., 2019). Por tanto, los resultados del programa ProCog-SEP, demostraron una mejora en la memoria verbal y memoria de trabajo en comparación con una intervención neutra.

Otra evidencia de la efectividad de los programas de rehabilitación cognitiva grupales o de “lápiz y papel”, la proporciona el ensayo controlado aleatorizado de doble ciego realizado por Mousavi et al, (2018) en el que comparó a un grupo de tratamiento (n=20), el cual recibió un entrenamiento cognitivo basado en la memoria durante 8 sesiones de una hora, con un grupo placebo (n=20), que recibió técnicas de relajación corporal y el grupo control (n=20), que solo recibió información ordinaria sobre los problemas cognitivos de la EM. Todos los pacientes con EM presentaban problemas de memoria, que fueron evaluados mediante la prueba de memoria de la escala Weschler (WMS-III), antes, después y al cabo de 5 semanas de terminar el tratamiento.

Los resultados se analizaron mediante un análisis de covarianza que permitió establecer diferencias entre tratamientos. En ellos se observó una puntuación  $F=8.104$ ;  $p<.001$  y un poder observado de 0.949 en la etapa postratamiento, y una puntuación  $F=4.330$ ;  $p<.018$  y un poder observado de 0.729 en la etapa de seguimiento, lo cual demostró la efectividad del tratamiento.

### **3.3 Tratamiento computarizado vs grupal**

Por otra parte, Rahmani et al., (2020), realizaron un estudio en el que compararon la efectividad de la rehabilitación cognitiva basada en la computadora (entrenamiento Captain’s Log), manual (Paquete de rehabilitación cognitiva de Pars) y combinada. Para ello, contaron con la colaboración de 60 sujetos con EM, que fueron asignados en grupos homogéneos de (n=12) a los 3 grupos de tratamiento, a un grupo placebo que recibió rehabilitación física y a un grupo control, el cual no recibió ninguna intervención. La evaluación se realizó en 3 fases: anterior al tratamiento, postratamiento y tras una etapa de seguimiento.

Los efectos en la memoria de trabajo se evaluaron mediante la prueba PASAT, cuyos resultados indicaron que no hubo diferencias significativas entre los tres tratamientos, pero sí se observó un efecto significativo del tiempo (preprueba, posprueba y seguimiento) sobre las puntuaciones de la memoria de trabajo ( $F = 76.776$ ,  $P <.001$ ). Estos hallazgos sugieren que las 3 rehabilitaciones cognitivas son efectivas para mejorar la memoria de trabajo, siendo el grupo basado en ordenador el que obtuvo mayores diferencias significativas sobre el grupo placebo, ( $D = 3.917$ ,  $P <.001$ ).

### **3.4 Tratamiento por estimulación**

Por otra parte, Leonard et al. (2017), realizaron un estudio piloto aleatorizado, basado en una terapia sobre la neuromodulación no invasiva de los nervios craneales (CN-NINM), mediante estimulador de neuromodulación portátil (PONS), combinado con rehabilitación cognitiva (paquete COGMED) y física. La muestra del estudio estaba formada por 14 sujetos con EM, que fueron asignados al azar a un grupo activo, que recibió estimulación PONS y a un grupo simulado, que no recibió estimulación PONS. Para evaluar los cambios en la memoria de trabajo, se realizó una evaluación pretratamiento y postratamiento, al cabo de 14 semanas, en las que se utilizó la resonancia magnética funcional y pruebas neuropsicológicas como el PASAT, búsqueda de símbolos y secuenciación de letras y números. Ambos grupos demostraron una mejora muy significativa en sus puntajes COGMED desde el inicio hasta el postratamiento ( $p < .0001$ ), aunque con una tendencia de mayor mejora en el grupo activo. Además, mediante fMRI, se observó que el tratamiento CN-NINM favorecía la neuroplasticidad cerebral.

Estos hallazgos son respaldados por el estudio de Hulst et al., (2017) en el que concluyeron que la estimulación magnética transcraneal repetitiva de alta frecuencia (rTMS), permitió mejorar la conectividad y el rendimiento en tareas de memoria de trabajo en pacientes con EM.

Para ello, utilizaron un diseño cruzado aleatorio de simple ciego en el que analizaron los resultados de 17 pacientes con EM y 11 pacientes sanos (HC), en 3 condiciones experimentales (base, rTMS real y rTMS simulado) al realizar una tarea n-back de carga progresiva (n1, n2 y n3) y una condición control (n=0).

Se observó una mejor precisión en la tarea n-back después de la rTMS real en comparación con la línea de base durante la tarea 2-back ( $p = 0,029$ ) y 3-back ( $p = 0,015$ ), que no se observó después de la rTMS simulada. Esta mejora no fue visible en los pacientes controles, como tampoco se observaron los efectos en la conectividad, que sí lo hicieron en los pacientes EM. Por tanto, la rTMS tiene un papel potencial para la rehabilitación cognitiva ya que aumenta la conectividad cerebral, disminuye la hiperactivación y mejora la precisión en tareas de memoria de trabajo.

### **3.5 Tratamiento psicomotor + Realidad virtual**

Por otra parte, Munari et al., (2020), realizaron un estudio para comprobar si un tratamiento psicomotor combinado con realidad virtual sería útil para mejorar funciones cognitivas en pacientes con EM.

Para ello, realizaron un estudio con 17 pacientes con EM a los que asignaron aleatoriamente a un grupo de marcha asistido por robot (RAGT), n=8 y a un grupo RAGT combinado con realidad virtual (RAGT+RV), n=9. Para medir el efecto sobre la memoria de trabajo utilizaron la prueba PASAT, que se les administró antes, después y tras un mes de seguimiento. Los resultados fueron esperanzadores, ya que, al comparar ambos grupos, se observaron mejoras significativas en la prueba PASAT del grupo RAGT+RV, tras el tratamiento ( $p=.012$ ;  $z=-2.521$ ), que se mantuvieron exactas tras la evaluación de seguimiento. Estas mejoras también se observaron en las demás funciones cognitivas evaluadas, por lo cual debería tenerse en consideración para el desarrollo de un programa de rehabilitación de la EM.

### **3.6 Tratamiento basado en técnicas de relajación**

Otro tipo de investigaciones se centraron en comprobar si un tratamiento basado en el yoga sería útil para mejorar funciones cognitivas en pacientes con EM. Para ello, Bhargav et al., (2016), reclutaron a 18 pacientes con EM y los asignaron al azar a dos condiciones de tratamiento. Por un lado, el tratamiento de meditación cíclica (CM), que consiste en realizar 3 ejercicios que combina prácticas calmantes y estimulantes, y al tratamiento “shavasana” (SR), caracterizado por mantener el control supino.

Para evaluar el efecto sobre la memoria de trabajo, se utilizó la prueba de rango de dígitos hacia delante (FDS) y hacia atrás (BDS) de la escala Weschler, que se administró antes y después del tratamiento. Al comparar los resultados entre grupos, se observó una  $F= 16.3$ ;  $p < .01$  en la prueba FDS, postratamiento, revelando que la CM fue significativamente más eficaz que la SR para mejorar la memoria de trabajo. Respecto a la prueba BDS, no se obtuvieron puntuaciones significativas.

### **3.7 Tratamiento farmacológico**

Finalmente, también se han llevado a cabo estudios para evaluar la efectividad de los tratamientos farmacológicos como el elaborado por Ford-Johnson et al., (2016) sobre el neuroestimulante, modafinilo. Dichos autores, elaboraron un ensayo clínico aleatorizado de unas 5 semanas de duración, compuesto por dos grupos (n=9 y n=7), los cuales ambos

participaron como grupo tratamiento y como grupo placebo. Durante 2 semanas, el grupo 1 fue tratado con 200 mg de modafinilo al día y al grupo 2, se le administró una pastilla de azúcar (grupo placebo), y viceversa tras una semana de lavado.

Para la evaluación de la memoria de trabajo se utilizaron dos subpruebas del WAIS-III, la prueba de dígitos y la prueba de letras y números. Los resultados en estas pruebas no mostraron diferencias significativas entre los grupos al inicio, pero sí se observaron puntuaciones significativas en la prueba de letras y números, después del tratamiento ( $t=1.14$ ,  $p<.041$ ,  $d=.71$ ).

Por tanto, los resultados concluyen que el modafinilo tiene el potencial de mejorar el rendimiento de la memoria de trabajo en personas con EM y podría considerarse como un agregado importante para otro tipo de terapias como la rehabilitación cognitiva (Ford-Johnson et al., 2016).

#### **4. CONCLUSIONES**

Las investigaciones que se han llevado a cabo para mejorar la memoria de trabajo en pacientes con EM han arrojado resultados esperanzadores, ya que la mayoría de los trabajos analizados en esta revisión sistemática han concluido que los instrumentos y tratamientos utilizados han tenido un efecto de mejora sobre la memoria de trabajo.

Respecto a la pregunta de cuál es el tratamiento que ha obtenido mejores resultados, resulta difícil dar una respuesta exacta, ya que en algunas ocasiones los estudios no han utilizado las mismas pruebas para evaluar la memoria de trabajo o simplemente las muestras no han sido representativas.

Además, a pesar de los hallazgos tan importantes que se han comentado, muchos de los estudios tenían varias limitaciones como un tamaño de muestra muy pequeño, el no realizar un seguimiento a largo plazo o no utilizar técnicas de neuroimagen que pudieran justificar los resultados del tratamiento.

Aun así, el estudio realizado por Rahmani et al (2020), que comparó el tratamiento por ordenador, manual y combinado, sugiere que el que obtuvo mejores resultados fue el tratamiento computarizado, seguido del combinado y del manual, pero que ambos fueron igualmente efectivos para mejorar la memoria de trabajo. Por lo tanto, a priori el tratamiento computarizado sería el más efectivo.

No obstante, 2 de los 3 estudios con mayores tamaños de muestra  $n=110$  y  $n=60$ , elaborados por Brissart et al., (2019) y Mousavi et al., (2018), respectivamente, han utilizado tratamientos “manuales” de rehabilitación cognitiva y ambos han obtenido resultados significativos de que sus tratamientos han producido mejoras en la memoria de trabajo. Al hacer constancia de los tamaños de muestra más representativos, sería pertinente tenerlos en cuenta para posibles tratamientos.

Por otra parte, los tratamientos mencionados sobre estimulación Leonard et al., (2017) y Hulst et al., (2017), también han obtenido resultados muy favorables sobre el rendimiento en pruebas de memoria de trabajo. A diferencia de otros estudios, estos, complementaron los resultados obtenidos en las pruebas para la evaluación de la memoria de trabajo, mediante técnicas de neuroimagen, que permitieron observar los cambios cerebrales que produjeron sus tratamientos y, por tanto, establecer relaciones de causa-efecto.

No obstante, no hay que olvidar que la farmacoterapia, también puede resultar un tratamiento eficaz para la mejora de la memoria de trabajo en pacientes con EM como demostró el estudio de Ford-Johnson et al., (2016).

Por tanto, no es posible afirmar con certeza cuál es el tratamiento más eficaz o el que mejores resultados ha obtenido.

No obstante, esta revisión sistemática podría servir de pretexto para nuevos estudios en los que se pretenda realizar combinaciones de tratamientos efectivos para mejorar la memoria de trabajo, ya que todos los tratamientos comentados en la revisión han obtenido resultados muy positivos y de ese modo, dar réplica a la pregunta formulada en la presente revisión.

Aun así, a pesar de que se han realizado varios estudios, estos son limitados. Sería interesante seguir trabajando sobre tratamientos que mejoren la memoria de trabajo, e incluso otras funciones alteradas como la atención, la velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas, ya que son la principal causa de incapacitación en los pacientes jóvenes con EM.

## 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alonso, J. (2012). *Psicología, Bachillerato*. McGraw Hill.
- Arango-Lasprilla, J. C., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. (2007). El perfil neuropsicológico en la esclerosis múltiple. In *Psicothema* (Vol. 19, Issue 1, pp. 1–6). [www.psicothema.com](http://www.psicothema.com)
- Ardila, A. y Ostrosky, F. (2012). *Guía para el diagnóstico neuropsicológico*. American Board of Professional Neuropsychology.
- Bhargav, P., Bhargav, H., Raghuram, N., & Garner, C. (2016). Immediate effect of two yoga-based relaxation techniques on cognitive functions in patients suffering from relapsing remitting multiple sclerosis: A comparative study. *International Review of Psychiatry*, 28(3), 299–308. <https://doi.org/10.1080/09540261.2016.1191447>
- Blair, M., Goveas, D., Safi, A., Marshall, C., Rosehart, H., Orenczuk, S., & Morrow, S. A. (2021). Does cognitive training improve attention/working memory in persons with MS? A pilot study using the Cogmed Working Memory Training program. *Multiple sclerosis and related disorders*, 49, 102770. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102770>
- Brissart, H., Omorou, A. Y., Forthoffer, N., Berger, E., Moreau, T., De Seze, J., Morele, E., & Debouverie, M. (2020). Memory improvement in multiple sclerosis after an extensive cognitive rehabilitation program in groups with a multicenter double-blind randomized trial. *Clinical rehabilitation*, 34(6), 754–763. <https://doi.org/10.1177/0269215520920333>.
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, 7(12), 1139–1151. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X)
- Covey, T. J., Shucard, J. L., Benedict, R. H. B., Weinstock-Guttman, B., & Shucard, D. W. (2018). Improved cognitive performance and event-related potential changes following working memory training in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, 4(1). <https://doi.org/10.1177/2055217317747626>
- Custodio, N., Montesinos, R., & López-Góngora, M. (2018). Deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple. *Anales de La Facultad de Medicina*, 79(4), 338. <https://doi.org/10.15381/anales.v79i4.15641>
- De Castro, P., Aranguren, A., Arteche, E., & Otano, M. (2002). Deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 25(2), 167–178.

- Ford-Johnson, L., DeLuca, J., Zhang, J., Elovic, E., Lengenfelder, J., & Chiaravalloti, N. D. (2016). Cognitive effects of modafinil in patients with multiple sclerosis: A clinical trial. *Rehabilitation Psychology, 61*(1), 82–91. <https://doi.org/10.1037/a0039919>
- Hulst, H. E. E., Goldschmidt, T., Nitsche, M. A. A., De Wit, S. J. J., Van Den Heuvel, O. A. A., Barkhof, F., Paulus, W., Van Der Werf, Y. D. D., & Geurts, J. J. G. J. G. (2017). RTMS affects working memory performance, brain activation and functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 88*(5), 386–394. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314224>
- Jurado, M., A., Mataró, M., & Pueyo, R. (2013). *Neuropsicología de las enfermedades neurodegenerativas*. SINTESIS.
- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (2016). *Neuropsicología Humana*. Panamericana.
- Leonard, G., Lapierre, Y., Chen, J.-K., Wardini, R., Crane, J., & Ptito, A. (2017). Noninvasive tongue stimulation combined with intensive cognitive and physical rehabilitation induces neuroplastic changes in patients with multiple sclerosis: A multimodal neuroimaging study. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical, 3*(1). <https://doi.org/10.1177/2055217317690561>
- Mousavi, S., Zare, H., Etemadifar, M., & Taher Neshatdoost, H. (2018). Memory rehabilitation for the working memory of patients with multiple sclerosis (MS). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 40*(4), 405–410. <https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1356269>
- Munari, D., Fonte, C., Varalta, V., Battistuzzi, E., Cassini, S., Montagnoli, A. P., Gandolfi, M., Modenese, A., Filippetti, M., Smania, N., & Picelli, A. (2020). Effects of robot-assisted gait training combined with virtual reality on motor and cognitive functions in patients with multiple sclerosis: A pilot, single-blind, randomized controlled trial. *Restorative Neurology and Neuroscience, 38*(2), 151–154. <https://doi.org/10.3233/RNN-190974>
- Naeeni Davarani, M., Arian Darestani, A., Hassani-Abharian, P., Vaseghi, S., Zarrindast, M. R., & Nasehi, M. (2020). RehaCom rehabilitation training improves a wide-range of cognitive functions in multiple sclerosis patients. *Applied neuropsychology. Adult, 1*–11. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/23279095.2020.1747070>
- Pérez-Carmona, N., Fernández-Jover, E., & Sempere, Á. P. (2019). Epidemiology of multiple sclerosis in Spain. *Revista de Neurologia, 69*(1), 32–38. <https://doi.org/10.33588/rn.6901.2018477>
- Perez-Martin, M. Y., Gonzalez-Platas, M., Eguia-Del Rio, P., Croissier-Elias, C., & Sosa, A. J. (2017). Efficacy of a short cognitive training program in patients with

- multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13 CC-, 245-252. <https://doi.org/10.2147/NDT.S124448>
- Porrás-Bethancourt, M., Núñez-Orozco, L., Plascencia-Alvarez, NI., Quiñones-Aguilar, S., & Sauri-Suárez, S. (2007). Esclerosis múltiple. Art.revisión. *Revista Mex Neuroci*, 8(1), 57–66.
- Portellano Pérez, J. A., & García Alba, J. A. (2014). *Neuropsicología de la atención, las funciones ejecutivas y la memoria* (1.ª ed.). Editorial Síntesis, S. A.
- Rahmani, M., Rahimian Boogar, I., Talepasand, S., & Nokani, M. (2020). Comparing the Effectiveness of Computer-Based, Manual-based, and Combined Cognitive Rehabilitation on Cognitive Functions in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients. *Basic and clinical neuroscience*, 11(1), 99–110. <https://doi.org/10.32598/bcn.9.10.430>
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41(5), 685–691. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.5.685>
- Rilo, O., Peña, J., Ojeda, N., Rodríguez-Antigüedad, A., Mendibe-Bilbao, M., Gómez-Gastiasoro, A., DeLuca, J., Chiaravalloti, N., & Ibarretxe-Bilbao, N. (2016). Integrative group-based cognitive rehabilitation efficacy in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Disability and Rehabilitation*, 40(2), 208–216. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1250168>
- Roostaei, T., & De Jager, P. L. (2020). Epidemiology and Genetics. En S. Rizvi, J. Cahill, & P. Coyle (Eds.), *Clinical Neuroimmunology Multiple Sclerosis and Related Disorders* (2.ªed.), (pp. 71-82). Humana Press.
- Rosenthal, J. F., Stankiewicz, J. M., & Buckle, G. J. (2020). Clinical Features, Symptom Management, and Diagnosis. En S. Rizvi, J. Cahill, & P. Coyle (Eds.), *Clinical Neuroimmunology Multiple Sclerosis and Related Disorders* (2.ªed.), (pp. 89-105). Humana Press.
- Till, C., Kuni, B., De Somma, E., Yeh, E. A., & Banwell, B. (2019). A feasibility study of working memory training for individuals with paediatric-onset multiple sclerosis. *Neuropsychological Rehabilitation*, 29(8), 1177–1192. <https://doi.org/10.1080/09602011.2017.1372786>
- Vanotti, S. (2008). Evaluación Neuropsicológica en pacientes con Esclerosis Múltiple. *Revista Argentina de Neuropsicología*, 12, 13–21. <http://www.revneuropsi.com.ar>
- Villa, M. A., Navarro M. E., & Villaseñor, T. J (2017). *Neuropsicología clínica Hospitalaria*. Manual Moderno.