

***PROGRAMAS DE INTERVENCIÓN COGNITIVA ON-LINE EN LA
ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM): UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA***

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Psicología General Sanitaria

Escuela de Doctorado y Estudios de Posgrado

Curso 2023-2024. Julio

Autora:

Sara Jiménez Zamudio

Directoras Académicas:

Teresa Olivares Pérez

Rut Isabel Correia Delgado

Resumen

Antecedentes: Mediante la rehabilitación cognitiva se pretende mejorar el rendimiento cognitivo en EM, mejorando la calidad de vida y adaptación al entorno de estas personas. Sin embargo, a pesar de que en la actualidad no hay duda de la importancia de intervenir en este campo de la neuropsicología, los hallazgos siguen siendo poco concluyentes. En este sentido, el objetivo es determinar si los programas computarizados de estimulación son eficaces en la mejora de las funciones cognitivas en EM.

Método: Se realizó una búsqueda de los artículos publicados en la última década en Psycinfo, Pubmed y Scopus. Se seleccionaron ensayos controlados aleatorizados y estudios controlados que aplicasen en sus programas soportes informáticos para la estimulación cognitiva en esta población.

Resultados: Se incluyeron 11 ensayos controlados aleatorizados y un estudio controlado, cuya calidad fue valorada mediante la escala RoB 2. Los resultados fueron heterogéneos respecto a la duración, el tipo de intervención, los soportes informáticos utilizados y las medidas de evaluación empleadas. El rendimiento cognitivo mejoró significativamente.

Discusión: La estimulación cognitiva con programas computarizados ha demostrado ser eficaz a la hora de mejorar aspectos importantes de las personas con EM. Aun así, se necesita seguir investigando para obtener resultados generalizables a la población EM.

Palabras clave: esclerosis múltiple, programa de estimulación cognitiva, rehabilitación cognitiva, programa computarizado.

Abstract

Background: Cognitive rehabilitation aims to improve cognitive performance in MS, improving the quality of life and adaptation to the environment of these people. However, although there is currently no doubt about the importance of intervening in this field of neuropsychology, the findings remain inconclusive. In this sense, the aim is to determine whether computerised stimulation programmes are effective in improving cognitive functions in MS.

Methods: A search of articles published in the last decade was carried out in Psycinfo, Pubmed and Scopus. We selected randomised controlled trials and controlled studies that applied computerised support for cognitive stimulation in this population in their programmes.

Results: Eleven randomised controlled trials and one controlled study were included, the quality of which was assessed using the RoB 2 scale. Results were heterogeneous with respect to duration, type of intervention, computer media used and assessment measures employed. Cognitive performance improved significantly.

Conclusions: Cognitive stimulation with computer-based programmes has been shown to be effective in improving important aspects of people with MS. However, further research is needed to obtain results that are generalisable to the MS population.

Key words: multiple sclerosis, cognitive stimulation programme, cognitive rehabilitation, computerised programme.

Introducción

Definición

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica neurodegenerativa desmielinizante, cuyas lesiones afectan al sistema nervioso central (SNC). Su evolución es impredecible y presenta una sintomatología muy variada (Gómez y Navarro, 2020; Wallin et al., 2019). Está causada por procesos autoinmunes que producen la pérdida de la mielina en los hemisferios cerebrales, el tronco encefálico, el cerebelo, la médula espinal y los nervios ópticos (Dadiotis et al., 2017; Ghasemi et al., 2017; Maggio et al., 2019). Su etiología continúa siendo desconocida, aunque se cree que podrían estar influyendo algunos factores ambientales sobre la predisposición genética (García et al, 2022).

Las primeras descripciones clínicas detalladas de la EM se le atribuyen a Jean-Martin Charcot, las cuales siguen siendo válidas en la actualidad. Charcot observó a un paciente que sufría una combinación de síntomas que no mejoraban con tratamientos de otros trastornos neurológicos. Es cuando muere esta persona, durante la autopsia, que Charcot descubre inusuales lesiones cerebrales, a lo que le dio el nombre de *Esclerosis en Placas* (Rodríguez, 2012; Moreira, et al., 2002). Sin embargo, no fue hasta principios del siglo XX cuando la comunidad médica comienza a mencionar esta enfermedad como *Esclerosis Múltiple* (Pearce, 2005).

Etiología y Epidemiología

Respecto a su etiología, han surgido diversas teorías. Fue Pierre Marie, alumno aventajado de Charcot, el primero en sugerir la teoría infecciosa como posible origen de la enfermedad, argumentando que aquellas personas que son genéticamente susceptibles acaban desarrollando la enfermedad como consecuencia de algún tipo de infección vírica (Álvarez y Arroyo, 2010). Hoy en día los hallazgos indicarían la existencia de factores ambientales que

podrían potenciar el desarrollo de procesos autoinmunes en personas con predisposición genética (Gómez y Navarro, 2020; Mula, 2014; Moreira et al., 2002).

Algunos de los factores ambientales que se pueden asociar a un mayor riesgo de EM son el consumo de tabaco (se ha demostrado un incremento del 50 al 60% en la tasa de incidencia de EM en los fumadores en comparación con no fumadores), infecciones virales (el virus de Epstein-Barr) o falta de exposición al sol y su relación con los valores de la forma activa de la vitamina D (Río y Montalbán, 2014). En varios estudios, se sugiere que el déficit crónico de esta vitamina, debido a la menor exposición solar, iniciaría los procesos inmunológicos que desencadenan la EM (Fernández et al., 2015; 2014; Mula, 2014). Además, varias investigaciones han encontrado relación entre las dietas hipercalóricas, altas en grasas y bajas en fibra, con los cambios en la microbiota. En este caso, los cambios alterarían los valores de células T, y provocarían una reacción inflamatoria autoinmune que daría lugar a un brote de EM (Río y Montalbán, 2014).

Por otro lado, los estudios epidemiológicos realizados afirman que la mayoría de los casos se presentan entre los 20-40 años, siendo la edad media de inicio de los síntomas alrededor de los 30 años. Además, es más común en mujeres que en hombres, afectando a dos mujeres por cada hombre (ratio 2:1) (Mula, 2014; Sandovnick y Ebers, 1993, citado en Porcel y Olivares, 2011; Río y Montalbán, 2014).

Estudios de prevalencia muestran datos muy llamativos, con una distribución irregular de la enfermedad a lo largo del mundo detectándose una prevalencia mayor, a medida que aumenta la distancia del ecuador. Como describió Kurtzke (1995) (citado en Fernández et al., 2015), existen zonas de riesgo alto (>30 casos por cada 100.000 habitantes), riesgo medio (5-25) y riesgo bajo (<5). Estudios actuales muestran que la incidencia está aumentando en Noruega, Suecia, Finlandia, Dinamarca, Francia, Cerdeña, Sicilia, Italia, Croacia y Eslovenia;

y lo mismo está ocurriendo en zonas del Australia, Sudamérica y Caribe, según se refleja en el estudio de Fernández et al. (2012). Los estudios realizados en España afirman que la prevalencia de EM aumentó en las últimas décadas (García et al., 2022).

Fisiopatología de la EM y curso clínico

Desde el punto de vista anatomopatológico, la EM se caracteriza por la presencia de lesiones en el sistema nervioso central (SNC) que pueden dar lugar a la formación de placas escleróticas multifocales, debidas al proceso de desmielinización. Esta enfermedad se presenta de forma heterogénea y con un curso variable, lo que la convierte en una patología, a veces, difícil de diagnosticar (Río y Montalbán, 2014). No obstante, en la actualidad se cuenta con una serie de criterios clínicos que detallan las condiciones necesarias para el diagnóstico de EM. Estos criterios son los de McDonald et al, (2001), actualizados en 2018 (Thompson et al., 2018), basados en los cambios patológicos observados en la imagen por Resonancia Magnética.

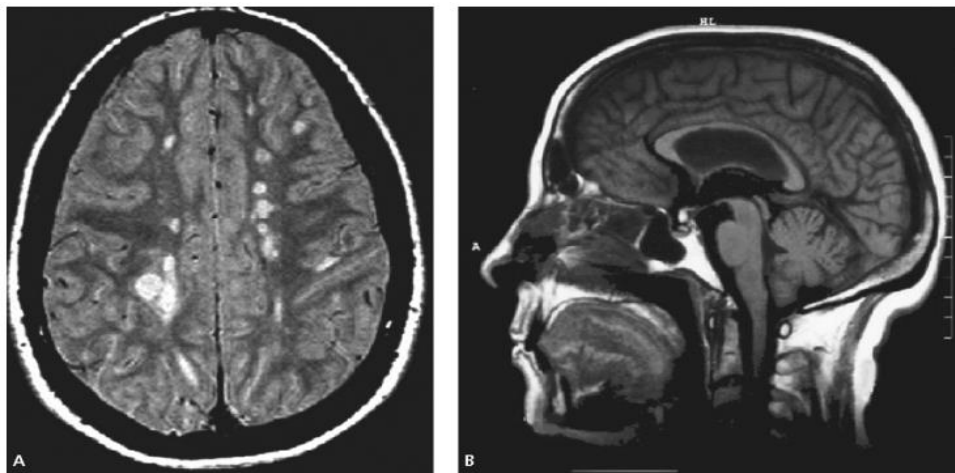


Figura 1: Imagen de RM de pacientes con EM. A-Lesiones periventriculares. B-Atrofia del cuerpo calloso. (Porcel y Olivares, 2011).

Curso clínico

La EM se presenta frecuentemente con la aparición de síntomas sensitivos, motores, visuales, cerebelosos, cognitivos y emocionales. Los períodos de empeoramiento agudo se

denominan brotes y suelen seguirse de una remisión total o parcial de los síntomas. El curso más frecuente de la enfermedad es esta forma remitente-recurrente, aunque con el tiempo la enfermedad puede evolucionar a las formas progresivas.

Deterioro cognitivo y rehabilitación neuropsicológica en la EM

Como se ha comentado anteriormente, el deterioro cognitivo puede formar parte del conjunto de síntomas presentes en la EM. Aproximadamente la mitad de los pacientes desarrollarán algún tipo de alteración neuropsicológica que tendrá un impacto negativo en su calidad de vida. (Custodio et al., 2018; Portellano, 2005). Según se recoge en diversos estudios, las funciones cognitivas que se deterioran con mayor frecuencia son la memoria, la atención-concentración, la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas, a lo que habría que añadir la sintomatología ansioso-depresiva (Blair et al., 2021; De Giglio et al., 2016; Gich et al., 2015; Moustafa et al., 2022). Este conjunto de alteraciones conformaría un perfil neuropsicológico compatible con una afectación de predominio fronto-subcortical. En este sentido, los estudios muestran que el deterioro cognitivo en pacientes con EM correlaciona con algunos parámetros de neuroimagen como los cambios en el volumen de la sustancia blanca y en diferentes indicadores de atrofia cerebral (Filippi et al., 2010; Rocca et al., 2015; citado en Custodio 2018).

Si bien la presencia de alteraciones en las funciones cognitivas es relativamente frecuente en la EM, el grado de afectación mayoritario es leve-moderado. No obstante, puede manifestarse en etapas tempranas de la enfermedad, suponiendo un impacto significativo en las actividades académicas, laborales y sociales (Olivares et al., 2005).

Al tener en cuenta la variedad de síntomas que aparecen en la EM, la rehabilitación de esta enfermedad debe abordarse desde un enfoque multidisciplinar para tratar todos los aspectos alterados, ya sean físicos, emocionales y/o cognitivos. Se ha evidenciado que la

rehabilitación es importante para mejorar las funciones motoras y cognitivas, reducir la carga de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de estas personas (Prosperini et al., 2015; Goverover et al., 2017, citado en Barbarulo et al., 2018). Además, es importante destacar que no existe un tratamiento farmacológico específico para tratar el deterioro cognitivo en la EM. La realización de algunos ensayos clínicos que han estudiado el efecto de los inhibidores de la acetilcolinesterasa no han mostrado resultados consistentes (Di Bari et al., 2017; Walczak-Nowicka y Herbet, 2021) y aunque podrían suponer una opción en el futuro, es necesario seguir investigando en este campo.

Mediante la rehabilitación cognitiva se pretende reducir los déficits cognitivos provocados por las lesiones neurológicas, mejorando con ello la calidad de vida y la adaptación al entorno de las personas con EM (Madroño y Cuesta, 2021).

En el terreno de la rehabilitación neuropsicológica en la EM, el uso de programas de rehabilitación cognitiva computarizados ya era frecuente en la última década, si bien es a partir de la crisis sanitaria producto de la pandemia por COVID-19 cuando se produce un incremento significativo del uso de este tipo de instrumentos, siendo en la actualidad la opción más empleada (Bardoneschi y De los Santos, 2022).

A pesar de que en la actualidad no hay duda sobre la importancia de intervenir sobre el deterioro cognitivo en la EM y del incremento de investigaciones en este campo a lo largo de los últimos 20 años, los hallazgos siguen siendo poco concluyentes. Por esta razón, la actual revisión sistemática pretende identificar y analizar la efectividad de los programas de rehabilitación cognitiva computarizados, puestos a prueba en estudios experimentales con pacientes con EM. Con tal fin, se realizó una búsqueda de estudios experimentales hasta abril de 2024 cuyos objetivos generales fueron valorar la eficacia de los programas de estimulación cognitiva online en personas con EM.

Objetivos

Objetivo General

El objetivo principal de esta revisión sistemática es evaluar la eficacia de los distintos programas de estimulación cognitiva a través de soportes informáticos, en la mejora de las funciones cognitivas en personas con esclerosis múltiple. Esto implica determinar si estas intervenciones transcurridas en la última década tienen un efecto positivo y significativo en las diferentes áreas cognitivas.

Objetivos Específicos

1. Conocer el número de trabajos publicados que han estudiado la eficacia de un programa informático de estimulación cognitiva en EM.
2. Conocer cuántos de estos trabajos encuentran un efecto positivo de la estimulación en el funcionamiento cognitivo y/o emocional de los pacientes con EM.
3. Conocer cuántos de estos trabajos encuentran un efecto positivo de la estimulación en la calidad de vida y/o nivel de satisfacción general de las personas con EM.
4. Conocer en qué medida la intensidad y la duración de los programas aparecen como variables relevantes en la evaluación de los efectos de los programas de estimulación.
5. Conocer cuáles son las variables que se identifican como aquellas relevantes para determinar la eficacia de un programa de estimulación computarizado.
6. Conocer en qué medida se ha estudiado la transferencia temporal/durabilidad de los efectos positivos de estos programas de intervención.
7. Conocer cuáles son las variables que se identifican como aquellas relevantes para la durabilidad y generalización de los efectos positivos de estos programas de intervención.

Método

La estrategia de búsqueda y la estructura utilizada en esta revisión sistemática se llevó a cabo de acuerdo a las pautas y recomendaciones propuestas por la Declaración PRISMA (Page et al., 2020).

Criterios de elegibilidad

Para llevar a cabo la revisión actual, se emplearon una serie de criterios de selección y exclusión, los cuales ayudaron a elegir los estudios con los que trabajar posteriormente. Estos criterios de selección los realizó la autora del mismo estudio, habiendo consultado a las tutoras en caso de dudas. Los **criterios de inclusión** se describen a continuación:

- a) Fecha de publicación comprendida entre 2013 y 2024.
- b) Estudios relacionados con programas de estimulación cognitiva en esclerosis múltiple.
- c) Artículos que detallen que la estimulación cognitiva se realiza en soportes informáticos.
- d) Estudios que incluyan un diseño pre-post tratamiento para comprobar la eficacia/ efectos/ impacto del programa.
- e) Redacción del texto en inglés o castellano.

Los **criterios de exclusión** se explican a continuación:

- a) Estudios con fecha de publicación anterior a 2013.
- b) Programas de estimulación/rehabilitación cognitiva por vía de papel y lápiz (método tradicional).
- c) Estudios cuyo objetivo principal es mejorar el rendimiento neuromotor exclusivamente.
- d) Estudios que no incluyan en sus programas un diseño de intervención pre-post tratamiento.
- e) Artículos cuyo objetivo terapéutico es intervenir con población pediátrica, ya que persiguen otros fines diferentes al perseguido en este estudio.

- f) Estudios centrados en rehabilitar las “Actividades Básicas de la Vida Diaria” (ABVD), por lo que se centra en la terapia ocupacional y no en el rendimiento cognitivo y/o afectivo en la EM como tal.
- g) Revisiones sistemáticas.
- h) Artículos cuyo objetivo es describir los soportes informáticos de estimulación cognitiva, pero que no han publicado evidencia de su eficacia.

Fuentes de información y Estrategia de búsqueda

Para el desarrollo del presente estudio se consultaron las fuentes de información científicas Psycinfo, Pubmed y Scopus. Además, se realizó una búsqueda continuada hasta la fecha final del estudio para obtener una mayor actualización de la literatura científica disponible. También se consultó Google Académico para acceder a estudios y/o libros sobre EM para el desarrollo de la introducción.

Los criterios de inclusión empleados en la búsqueda perseguían un marco de referencia actualizado, por lo que se redujo a los últimos diez años. Esto no quiere decir que no aparezcan citas de estudios anteriores ya que estos se utilizaron como fuente de información y autoconocimiento del tema a tratar, cuyos estudios se encuentran comprendidos en la introducción. La búsqueda se realizó durante el mes de octubre de 2023, sin embargo, en abril de 2024 se volvió a realizar una búsqueda para incluir bibliografía actualizada.

Se identificaron las palabras clave mediante una búsqueda previa en la literatura científica disponible en las bases de datos. Por lo que, los términos utilizados fueron combinados para diseñar una estrategia de búsqueda: “multiple sclerosis”, “cognitive rehabilitation”, “cognitive stimulation” y “neuropsychological rehabilitation”. Cuando se utilizaron otros términos más específicos (como “online”, “software” o “computerized program”), las búsquedas no entregaron resultados, por lo que se utilizaron términos más generales. De esta forma, la

búsqueda se realizó con la combinación de palabras clave (o key words) y conectores: “multiple sclerosis” and “cognitive rehabilitation programme”.

En primer lugar, se utilizó la base de datos Psycinfo detallando las palabras clave, el periodo de tiempo comprendido para los estudios, el tipo de fuentes donde se especificó que se precisaba de publicaciones académicas, y la metodología empleada se seleccionó que fueran estudios empíricos, cuantitativos, casos clínicos y revisiones sistemáticas. De esta búsqueda inicial se obtuvieron 21 artículos. A continuación, en la siguiente base de datos, Pubmed, se utilizaron las mismas palabras claves y se acotó la búsqueda a los últimos diez años. De esta base de datos se obtuvieron 139 estudios. Por último, de la base de datos Scopus, con el mismo protocolo de búsqueda que las anteriores, se obtuvieron 33 artículos científicos. Por lo tanto, de esta primera toma de contacto con las bases de datos se obtuvo un total de 193 artículos que investigaban los posibles beneficios de los programas de estimulación y/o rehabilitación cognitiva en la EM. De ellos, 30 artículos se eliminaron por duplicación, quedándonos con un total de 163 estudios.

Proceso de selección de los estudios

Los estudios fueron seleccionados siguiendo los criterios que se describen a continuación:

Diseño del estudio: esta revisión sistemática incluye aquellos estudios con diseños que aporten mayor evidencia científica posible. Esto es posible al seguir las recomendaciones establecidas en el trabajo de Echeburúa et al. (2010), donde se exponen los niveles de evidencia según el tipo de diseño establecido en el estudio. De esta forma, se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECAs) con muestras grandes, ensayos controlados con muestras pequeñas y estudios de casos controlados, garantizando la obtención de máxima evidencia en

los resultados. Sin embargo, debido a la falta de estudios, se tuvieron que incluir también estudios piloto.

Debido al fin que persigue esta revisión, no se incluyeron revisiones sistemáticas sobre esta temática., pero sí se tuvieron en cuenta para la justificación de este trabajo y para presentar un marco teórico actualizado acerca de la estimulación y rehabilitación cognitiva en EM.

Participantes: dentro de los estudios elegidos, se incluyeron aquellos cuya población clínica contenían adultos diagnosticados de esclerosis múltiple, sin patologías secundarias con un deterioro cognitivo asociado a tal enfermedad y no a otra afección médica. Se excluyeron aquellos estudios dirigidos a población pediátrica.

Intervención: se incluyeron aquellos artículos dirigidos a estudiar la eficacia que tienen los programas de estimulación computarizados y cuyo diseño fuera pre-post tratamiento. Por tanto, quedan excluidos de esta revisión aquellos estudios que utilizan papel y lápiz, y que no realizan un pre-post tratamiento para comparar los resultados obtenidos. Se excluyen también aquellos trabajos cuyo programa está dirigido a rehabilitar las ABVD dirigido por terapeutas ocupacionales, ya que el fin que buscan es distinto al de este estudio.

Proceso de extracción de los datos y método de síntesis

Una vez identificados los artículos que se van a incluir en esta revisión sistemática, se procedió a la extracción de los datos que se pueden ver recogidos en la tabla mostrada en Anexo I. Los artículos científicos que cumplieron criterios de inclusión presentan un diseño pre-post tratamiento, analizando con ello el desempeño del participante tras el programa de rehabilitación cognitiva.

De todos aquellos estudios que pasaron la primera criba, se pasó a una lectura más exhaustiva de éstos, haciendo más hincapié en la metodología y los resultados. Todos los estudios se almacenaron en Zotero para su posterior selección a medida que se avanzaba en el

análisis de la información. En un primer momento, se prestó atención al tamaño de la muestra incluida en los estudios, con el propósito de controlar los sesgos, y analizar la fiabilidad y validez de los resultados. Sin embargo, al incluir estudios pilotos por la escasez de trabajos encontrados, finalmente se seleccionaron también investigaciones con muestras pequeñas. investigaciones con muestra insuficientes al contar con estudios pilotos.

Riesgo de sesgo de los estudios individuales

El estudio actual presenta una serie de limitaciones a tener en cuenta, que hace que carezca de validez interna y externa. Esto es debido a que los estudios presentan riesgo de sesgos, principalmente por muestras insuficientes que no permiten ser generalizables a la población con EM. Otra limitación a tener en cuenta es que no todos los artículos realizan un seguimiento a largo plazo (transcurridos 12 meses de la última evaluación), lo que conlleva que las conclusiones acerca de la generalización de los efectos de la intervención no sean tan sólidas.

Resultados

Resultados de la búsqueda bibliográfica

En la búsqueda realizada en las diferentes bases de datos se identificaron un total de 193 referencias, de las cuales quedaron 163 tras eliminar aquellos estudios duplicados para revisar por título y resumen. Del total de referencias se seleccionaron 28 para su posterior lectura a texto completo, porque cumplían criterios de inclusión.. De estos artículos se excluyeron 12 que no cumplían los objetivos planteados en la revisión. Tras este proceso de cribado, se seleccionaron 16 estudios, de los que finalmente se concretó la revisión en 12 estudios científicos (Anexo I). De estos 4 estudios descartados, se eliminaron dos por describir solo el programa computarizado y no ponerlo en práctica, uno por utilizar el programa de estimulación solo para evaluar el rendimiento cognitivo del participante antes de comenzar el

programa (como criterios de elegibilidad), y el cuarto se eliminó por describir un plan de intervención de estimulación cognitiva que se llevará a cabo, por lo que aún no contaban con evidencia de su eficacia. En la Figura 2 se muestra el diagrama de flujo que se ha seguido.

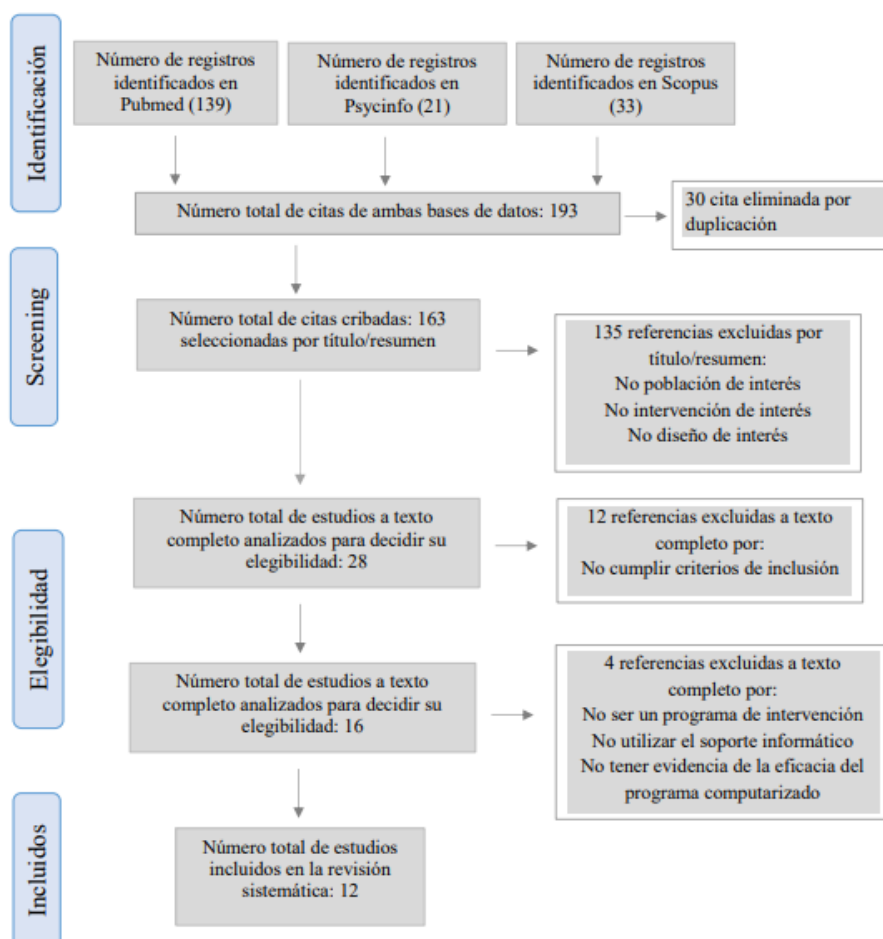


Figura 2. Diagrama de Flujo del procedimiento de búsqueda

Características de los estudios

La extracción de los datos se hizo atendiendo a los objetivos citados. De tal forma que, la información extraída responde a los siguientes enunciados: autor y año, fecha de publicación comprendida entre 2013 y 2024, población de estudio (en este caso EM), características de la muestra (edad y situación geográfica), características de la intervención, rehabilitación con soportes informáticos, comparador de resultados (pre-post tratamiento), duración total del

estudio, evaluación de la eficacia, y resultados. Algunas de estas características se encuentran recogidas en la tabla del Anexo I.

Riesgo de sesgo de los estudios individuales

En el anexo II se muestra gráficamente la evaluación del riesgo de sesgo de los ECAs incluidos en esta revisión, analizados a través de la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo revisada para ensayos aleatorizados (RoB 2). Once artículos fueron analizados con RoB 2, excepto el estudio de Barbarulo et al. (2018) el cual no distribuyó al azar a sus participantes, por lo que la condición de aleatorización no la cumple. Respecto al análisis de Giglio et al. (2015 y 2016), y Rilo et al. (2016) presentan un alto riesgo de sesgo. A este riesgo de sesgo le siguen los estudios de Menascu et al. (2021) y Moustafa et al. (2022) los cuales presentan riesgo de sesgo en sus dominios. Esto hace que exista cierta preocupación en cuanto a la confianza de su ECA. De tal forma que, para obtener un riesgo de sesgo bajo hay que tener un nivel bajo en todos los dominios, o presentar algunas preocupaciones (Argento et al. (2023); Blair et al. (2021), Brissart et al. (2020), Cerasa et al. (2013), Charvet et al. (2017) y Gich et al. (2015)). Así pues, los estudios de Cerasa et al. (2013) y Gich et al. (2015) son los que menor riesgo de sesgo presentan al tener bajo riesgo de sesgo en todos los dominios, seguidos de Argento et al. (2023) y Brissart et al. (2020) que tienen riesgo de sesgo dudoso en el dominio 4, Charvet et al. (2017) con riesgo de sesgo dudoso en su dominio 3, y Blair et al. (2021) que también presenta riesgo de sesgo dudoso en los dominios 2 y 3.

Con respecto al riesgo de asignación, todos los ECAs cumplen esta condición al asignar a sus participantes aleatoriamente a los grupos de investigación (ya sea grupo control o experimental). Por otra parte, para este tipo de estudios resulta complicado poder llevar a cabo un doble cegamiento, por la dificultad que conlleva encontrar las condiciones adecuadas de investigación. Sin embargo, los programas de Brissart et al. (2020), Cerasa et al. (2013),

Charvet et al. (2017) y Gich et al. (2015) aplicaron esta condición. Al contrario que éstos, los grupos restantes fueron simples ciegos (Argento et al. (2023); Blair et al. 2021; Menascu et al, 2021 y Moustafa et al., 2022), a excepción de, De Giglio et al. (2015 y 2016) y Rilo et al. (2016) los cuales no emplearon enmascaramiento para ninguna condición.

Si tenemos en cuenta el riesgo de sesgo debido a datos de resultados incompletos, es decir, por abandonos, casi todos los estudios han tenido en cuenta la posibilidad de abandonos y han actuado de manera adecuada. Sin embargo, Blair et al. (2021), Charvet et al. (2017), De Giglio et al. (2015 y 2016) y Moustafa et al. (2022) no dejan claro los motivos de abandono. Por otro lado, todos los estudios muestran un bajo riesgo de sesgo en el reporte de los resultados, ya que informan de los datos obtenidos en el análisis de sus resultados.

Resultados de los estudios

Al estudiar el efecto de los programas de estimulación en el rendimiento cognitivo, todos los estudios obtuvieron resultados positivos respecto al inicio, y en comparación con los grupos que no recibieron estimulación cognitiva ($p < 0,05$). Además, al analizar los resultados de las pruebas intragrupo, todos los estudios afirmaron haber obtenido diferencias significativas, en casi todas las pruebas administradas, en sus grupos experimentales ($T0 > T1$; $T0: p < 0,05$ y $T1: p > 0,05$). Sin embargo, de los 12 estudios, sólo 9 obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las áreas cognitivas estudiadas (Argento et al., 2023; Barbarulo et al., 2018; Blair et al., 2021; Brissart et al., 2020; Cerasa et al., 2013; De Giglio et al., 2016; Gich et al., 2015; Menascu et al., 2021 y Moustafa et al., 2022).

No todos estudiaron los efectos positivos del estado emocional de los participantes tras la intervención. Aunque los estudios de Argento et al. (2023), Barbarulo et al. (2018), Cerasa et al. (2013), De Giglio et al. (2015 y 2016), Gich et al. (2015), Moustafa et al. (2022) y Rilo et al. (2016) sí tuvieron en cuenta esta variable, los resultados no fueron concluyentes para

afirmar que un programa de estimulación cognitiva mejora significativamente el estado emocional. Solo el programa de Gich et al. (2015) tuvo esta afirmación ($p = 0,033$).

Respecto a la calidad de vida, los resultados muestran un efecto positivo de la intervención en esta variable, la cual se tuvo en cuenta en 7 de los estudios (Argento et al. (2023), Barbarulo et al. (2018), Blair et al. (2021), Brissaer et al. (2020), De Giglio et al. (2015 y 2016) y Gich et al. (2015)), y cuyas conclusiones fueron positivas excepto para Brissaer et al. (2020) y Gich et al. (2015), los cuales no obtuvieron resultados significativos en sus estudios ($p > 0,05$).

Todos los estudios recopilaron datos demográficos y clínicos para el posterior análisis comparativo preliminar intergrupo, e incluyeron las variables genero/sexo, edad, educación/años de estudios y estado de discapacidad medido por la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS). Ningún programa encontró diferencias significativas entre grupos.

Al analizar la duración y frecuencia de los programas de intervención, la duración máxima es de 6 meses (26 semanas) que contemplan los estudios de Barbarulo et al. (2018), Brissart et al. (2020), Gich et al. (2015) y Menascu et al. (2021). Por el contrario, el estudio de Blair et al. (2021) es el de menor duración, con un total de 5 semanas. Sin embargo, la frecuencia de las sesiones varía mucho, y no tiene relación directa con la duración del programa. Esto es, el programa de Charvet et al. (2017) tiene una duración de 12 semanas, pero la frecuencia de sus sesiones es de una sesión por día, es decir, 5 sesiones por semana de 60 minutos siendo el estudio que cuenta con más sesiones. Seguido de éste se encuentran Gich et al. (2015) y Menascu et al. (2021) los cuales cuentan con 52 sesiones en total, distribuidos en 26 semanas. Por el contrario, el estudio que menos sesiones tiene es el dirigido por Cerasa et al. (2013) cuyo programa cuenta con solo 12 sesiones en total de 60 minutos.

Tan solo el estudio de Blair et al. (2021) llevó a cabo un seguimiento a los 6 meses de terminar el programa. El grupo experimental demostró cambios significativos al finalizar el tratamiento, pero no desde el inicio hasta el seguimiento a los 6 meses ($p = 0,06$) o después del tratamiento hasta el seguimiento a los 6 meses ($p = 0,75$). Sin embargo, las comparaciones post hoc revelaron mejores puntuaciones desde el inicio hasta el seguimiento a los 6 meses en la Escala hospitalaria de depresión y ansiedad (HADS; $p = 0,015$).

Discusión

El objetivo principal de este trabajo ha sido evaluar la eficacia de los programas de estimulación cognitiva computarizados para mejorar el rendimiento cognitivo en la EM. En este sentido, nuestra revisión ha encontrado 12 trabajos publicados en esta temática y que cumplen los criterios de inclusión definidos. De estos 12 trabajos, podemos decir que 9 encuentran efectos significativos de la estimulación cognitiva computarizada en el funcionamiento cognitivo de pacientes con EM. El resto también tuvo diferencias en sus grupos, pero no fueron diferencias estadísticamente significativas.

Al analizar la variable “eficacia emocional”, no todos los ensayos estudiaron los efectos pre-post tratamiento. Este hecho hace que aquellos estudios que no cuentan con esta variable carezca de información sobre la evolución de los participantes, siendo 8 de los 12 ensayos incluidos los que sí la estudiaron (Argento et al., 2023, Barbarulo et al., 2018, Cerasa et al., 2013, De Giglio et al., 2015 y 2016, Gich et al., 2015, Moustafa et al., 2022 y Rilo et al., 2016). Cabe destacar que, aunque evaluaron tanto al inicio como tras el tratamiento el estado emocional, sus resultados no fueron estadísticamente significativos como para concluir que la estimulación cognitiva favorece la estabilidad emocional. A esto se le suma la heterogeneidad en las pruebas utilizadas para evaluar la eficacia emocional, las cuales no coinciden en los 8 ensayos que analizaron esta variable: *Inventario de Depresión de Beck* (BDI: Argento et al.,

2023; Barbarulo et al., 2018; Blair et al., 2020; Cerasa et al., 2013; Moustafa et al., 2022 y Rilo et al., 2016), *Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo* (STAI-Y: Argento et al., 2023; Barbarulo et al., 2018 y Cerasa et al., 2013), *Escala hospitalaria de depresión y ansiedad* (HADS: Blair et al., 2021 y Gich et al., 2015), *Escala de Depresión de Hamilton y Escala de Ansiedad de Hamilton* (HAM-D y HAM-A: De Giglio et al., 2015 y 2016). Lo mismo ocurre con las pruebas de evaluación empleadas para valorar el rendimiento cognitivo, que no existe homogeneidad entre los ensayos.

Tampoco hay unanimidad en estudiar el posible efecto del programa en la calidad de vida y/o nivel de satisfacción, lo que conlleva a la misma problemática de falta de información relevante. Futuros estudios deberían valorar si existe una relación directa entre estas dos variables y la rehabilitación cognitiva. Un meta-análisis reciente encontró beneficios en la calidad de vida y el bienestar emocional de los participantes con EM tras el uso de programas de estimulación cognitivos informáticos, por lo que no solo mejoran el rendimiento cognitivo, sino que tienen un impacto positivo en el estado emocional mejorando el bienestar general (Mitolo et al., 2022).

Atendiendo a las limitaciones encontradas de los estudios, en primer lugar destaca la heterogeneidad en cuanto a los instrumentos de evaluación del rendimiento cognitivo. Este hecho complica enormemente la síntesis y comparación de resultados entre estudios, así como dar evidencia de calidad libre de sesgo, como se ha mencionado anteriormente.

Cabe destacar la muestra insuficiente para extraer conclusiones factibles de las intervenciones, cuya limitación coincide en todos los ensayos incluidos en esta revisión. Con una muestra tan poco representativa dificulta la obtención de conclusiones generalizables a la población de EM, así como resultados con buena validez y fiabilidad. Se necesitan estudios más grandes y bien diseñados para comparar la eficacia de las distintas intervenciones. Otro

inconveniente es la duración de la intervención, ya que no superan las 26 semanas y, como recoge Echeburúa et al. (2010), las intervenciones más largas (6-12 meses) permiten al investigador obtener resultados más fiables al no existir isomorfismo entre la investigación y la clínica.

Tan solo un estudio de los 12 tuvo en cuenta la variable “durabilidad de los efectos”, por lo que todos coinciden que es una limitación para sus estudios. Esto hace que sus resultados no sean totalmente concluyentes al no tener en cuenta si los efectos positivos del programa perduran en el tiempo. Por consiguiente, al no haber estudiado la transferencia temporal de los efectos positivos de los programas a los 6-12 meses, tampoco examinaron cuáles son las variables relevantes para la durabilidad de estos efectos positivos en el tiempo, tras finalizar los programas. Para los futuros estudios en este campo deberían tener en cuenta el seguimiento una vez terminado el programa, para evaluar la sostenibilidad de los beneficios obtenidos y detectar cualquier cambio a largo plazo en los participantes. Como afirma Keilp et al. (2022), las evaluaciones de seguimiento a los 6-12 meses son cruciales para determinar si las mejoras cognitivas y emocionales se mantienen en el tiempo.

Actualmente, las opciones más factibles para intervenir en el manejo de las disfunciones cognitivas en la EM son la farmacológica, la rehabilitación cognitiva y la rehabilitación motora, pudiéndose aplicar por separado o como parte de un programa multimodal. No obstante, Argento y colaboradores (2023) afirman que la terapia combinada obtiene mayores beneficios para la EM, que por separado. Los resultados muestran que aquellos grupos que recibieron estimulación cognitiva tuvieron una mejora significativa en el rendimiento cognitivo. Aun así, se ha demostrado en meta-análisis que la estimulación cognitiva en EM obtiene resultados favorecedores para esta población (Mitolo et al., 2022).

Por lo tanto, para mejorar las futuras intervenciones en este campo de la neuropsicología se necesitan:

- Muestras más grandes de la población objetivo de estudio, que permita asignar a estos participantes a los diversos grupos de trabajo. Además, con muestras representativas se pueden obtener resultados generalizables a la población de EM.
- Diseños mejor estructurados y homogéneos, con programas más duraderos que permitan evaluar el rendimiento y los posibles efectos positivos del programa.
- Homogeneidad en las pruebas de evaluación empleadas para evaluar el rendimiento cognitivo, la calidad de vida y el estado emocional.
- Seguimiento a los 6-12 meses del tratamiento, y conocer si estos efectos positivos perduran, se mantienen y/o detectan cualquier cambio a largo plazo.
- Al realizar un seguimiento, conocer las posibles variables que podrían influir en la perdurabilidad de los efectos positivos de los programas.
- Estudiar si los participantes se benefician más de una terapia individual o combinada (rehabilitación cognitiva, rehabilitación motora, terapia farmacológica o combinada).

Referencias Bibliográficas

- Álvarez, R. y Arroyo, R. (2010). Virus y esclerosis múltiple. En Villoslada, P. (Ed), *Esclerosis múltiple* (pp. 41-49). Elsevier.
- Argento, O., Piacentini, C., Bossa, M., Caltagirone, C., Santamano, A., Saraceni, V., & Nocentini, U. (2023). Motor, cognitive, and combined rehabilitation approaches on MS patients cognitive impairment. *Neurological sciences*, *44*, 1109-1118.
- Barbarulo, A. M., Lus, G., Signoriello, E., Trojano, L., Grossi, D., Esposito, M., Costabile, T., Lanzillo, R., Sacca, F., Morra, V., & Conchiglia, G. (2018). Integrated cognitive and neuromotor rehabilitation in multiple sclerosis: a pragmatic study. *Frontiers in behavioral neuroscience*, *12*(196), 1-13. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00196>
- Bardoneschi, L. y De los Santos, L. (2022). *Rehabilitación cognitiva a distancia en esclerosis múltiple: revisión de aplicaciones de instrumentos digitales*. XIV Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología. XXIX Jornadas de Investigación. XVIII Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. IV Encuentro de Investigación de Terapia Ocupacional. IV Encuentro de Musicoterapia. Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires. <https://www.aacademica.org/000-084/346>
- Barroso, J., Nieto, A., Olivares, T., Wollmann, T. y Hernández, M. A. (2000). Evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple. *Revista de neurología*, *30*(10), 985-988.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102770>

- Brissart, H., Y Omorou, A., Forthoffer, N., 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. *Clinical Rehabilitation* 2020, Vol. 34(6) 754–763.
<https://doi.org/10.1177/0269215520920333>
- Cerasa, A., Gioia, M. C., Valentino, P., Nisticò, R., Chiriaco, C., Pirritano, D., Tomaiuolo, F., Mangone, G., Trotta, M., Talarico, T., Bilotti, G., & Quattrone, A. (2013). Computer-assisted cognitive rehabilitation of attention deficits for multiple sclerosis: a randomized trial with fMRI correlates. *Neurorehabilitation and neural repair*, 27(4), 284-295. doi: 10.1177/1545968312465194
- Charvet, L. E., Yang, J., Shaw, M. T., Sherman, K., Haider, L., Xu, J., & Krupp, L. B. (2017). Cognitive function in multiple sclerosis improves with telerehabilitation: Results from a randomized controlled trial. *PloS one*, 12(5), 1-13.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177177>
- Cruz-Gómez, J., Belenguer-Benavides, A., González-Rosa, J.J., Simón-Gonzalbo, A. y Forn, C. (2011). Análisis crítico de los estudios de neuroimagen en relación con el rendimiento cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol*, 53(6), 337-350. <https://doi.org/10.33588/rn.5306.2011155>
- Custodio, N., Montesinos, R., y López-Góngora, M. (2018). Deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple. In *Anales de la Facultad de Medicina*, 79(4), 338-345.
<http://dx.doi.org/10.15381/anales.v79i4.15641>
- Dardiotis, E., Arseniou, S., Sokratous, M., Tsouris, Z., Siokas, V., Mentis, A. A., Michalopoulou, A., Andravizou, A., Dastamani, M., Paterakis, K., Bogdanos, D., & Brotis, A. (2017). Vitamin B12, folate, and homocysteine levels and multiple

sclerosis: A meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 17, 190–197.

<https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.08.004>

De Giglio, L., De Luca, F., Prosperini, L., Borriello, G., Bianchi, V., Pantano, P., & Pozzilli, C. (2015). A low-cost cognitive rehabilitation with a commercial video game improves sustained attention and executive functions in multiple sclerosis: a pilot study.

Neurorehabilitation and neural repair, 29(5), 453-461.

<https://doi.org/10.1177/1545968314554623>

De Giglio, L., Tona F., De Luca, F., Petsas, N., Bianchi, V., Pozzilli, C., & Pantano, P.

(2016). Multiple sclerosis: changes in thalamic resting-state functional connectivity induced by a home-based cognitive rehabilitation program, *Radiology*, 280(1), 202-

211. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016150710>

Di Bari, M., Di Pinto, G., Reale, M., Mengod, G., & Maria Tata, A. (2017). Cholinergic system and neuroinflammation: implication in multiple sclerosis. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Central Nervous System Agents)*, 17(2), 109-115.

Echeburúa, E., Salaberría, K., de Corral, P., y Polo-López, R. (2010). Terapias psicológicas basadas en la evidencia: limitaciones y retos de futuro. *Revista argentina de clínica psicológica*, 19(3), 247-256. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=281921798006>

Fernández, O., Fernández, V. E., y Guerrero, M. (2015). Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(77), 4601-4609. <https://doi.org/10.1016/j.med.2015.04.001>

Fernández, O., Fernández, V., Guerrero, M., León, A., López-Madrona, J. C., Alonso, A., Bustamante, R., Tamayo, J. A., Romero, F., Bravo, M., Luque, G., García, L., Sanchís, G., San Roman, C., Romero, M., Papais-Alvarenga, M., & de Ramon, E.

(2012). Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18(3), 372–376. <https://doi.org/10.1177/1352458511421917>

Filippi, M., Rocca, M. A., Benedict, R. H. B., De Luca, J., Geurts, J. J. G., Rombouts, S. A. R. B., Ron, M., & Comi, G. (2010). The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 75(23), 2121-2128.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318200d768>

García, F.J., García, A., Alcalde, E., y De Pedro, J. (2022). Incidencia y prevalencia de la esclerosis múltiple en España. Una revisión sistemática. *Neurología*, 1-12.
<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.02.006>

Gich, J., Freixenet, J., García, R., Vilanova, J. C., Genís, D., Silva, Y., Montalban, X., & Ramió-Torrentà, L. (2015). A randomized, controlled, single-blind, 6-month pilot study to evaluate the efficacy of MS-Line!: a cognitive rehabilitation programme for patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(10), 1332-1343.
<https://doi.org/10.1177/1352458515572405>

Ghasemi, N., Razavi, S., & Nikzad, E. (2017). Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell journal*, 19(1), 1–10.
<https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4867>

Goverover, Y., Chiaravalloti, N. D., O'Brien, A. R., & DeLuca, J. (2017). Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: an updated review of the literature from 2007 to 2016. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 99, 390–407.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.07.021>

Gómez, M.C., y Navarro, S. (2020). La esclerosis múltiple: concepto, historia e implicaciones en la escuela. *Revista sobre la infancia y la adolescencia*, 18, 1-16.

<https://doi.org/10.4995/reinad.2020.11870>

Keilp, J. G., Gorlyn, M., Oquendo, M. A., Brodsky, B. S., Ellis, S. P., Stanley, B., Burke, A. K., Malone, K. M., & Mann, J. J. (2022). Sustained Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy for Depression: A 6-12 Month Follow-Up Study. *Schizophrenia Bulletin*, 48(1), 262-272. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa075>

Kurtzke J. F. (1995). MS epidemiology world wide. One view of current status. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*, 161, 23–33.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1995.tb05853.x>

Lincol, N., Bradshaw, L. E., Constantinescu, C. S., Day, F., Fitzsimmons, D., Harris, S., Montgomery, A., & Das Nair, R. (2019). Cognitive rehabilitation for attention and memory in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial (CRAMMS). *Clinical Rehabilitation*, 34(2), 229-241. <https://doi.org/10.1177/0269215519890378>

Madroñero, B., y Cuesta, C. (2021). Efectos de la rehabilitación en la fatiga, discapacidad y calidad de vida de personas con esclerosis múltiple: revisión sistemática. *Rehabilitación*, 55(1), 38-48. <https://doi.org/10.1016/j.rh.2020.01.007>

Maggio, M. G., Russo, M., Cuzzola, M. F., Destro, M., La Rosa, G., Molonia, F., Bramanti, P., Lombardo, G., De Luca, R., & Calabrò, R. S. (2019). Virtual reality in multiple sclerosis rehabilitation: A review on cognitive and motor outcomes. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 65, 106–111. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.03.017>

McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., McFarland, H. F., Paty, D. W., Polman, C. H., Reingold, S. C., Sandberg-Wolheim,

- M., Sibley, W., Thompson, A., Van Den Noort, S., Weinschenker, B. Y., & Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 50(1), 121-127. <https://doi.org/10.1002/ana.1032>
- Menascu, S., Aloni, R., Dolev, M., Magalashvili, D., Gutman, K., Dreyer-Alster, S., Tarpin-Bernard, F., Achiron, R., Harari, G., & Achiron, A. (2021). Targeted cognitive game training enhances cognitive performance in multiple sclerosis patients treated with interferon beta 1-a. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 18, 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12984-021-00968-3>
- Mitolo, M., Venneri, A., Wilkinson, I. D., Sharrack, B., & Jackson, M. (2022). Long-term efficacy of computerized cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, 269(1), 105-117. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10575-8>
- Moustafaa, E. B. S., Darwish, M. H., El-Tamawy, M. S., & Abu Elkasem, S. T. (2022). Fatigue, cognition and inflammatory biomarkers changes in response to computer-based cognitive training in multiple sclerosis patients: A randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation*, 51(2), 315-324. doi:10.3233/NRE-220001
- Moreira, M.A., Tilbery, C.P., Lana-Peixoto, M.A., Mendes, M.F, Kaimen-Maciel, D.R., y Callegaro, D. (2002). Aspectos históricos de la esclerosis múltiple. *Revista de neurología*, 34(4), 378-383.
- Mula, M. (2014). Neuropsicología de la esclerosis múltiple. *Rev. Discapacidad Clínica y Neurociencias*, 1(1), 17-35. DOI:[10.14198/DCN.2014.1.1.02](https://doi.org/10.14198/DCN.2014.1.1.02)

- Olivares, T., Nieto, A., Sánchez, M. P., Wollmann, T., Hernández, M. A., & Barroso, J. (2005). Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *11*(2), 191-197. doi:[10.1191/1352458505ms1139oa](https://doi.org/10.1191/1352458505ms1139oa)
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Urrútia, G., Romero-García, M. y Alonso-Fernández, S. (2020). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista española de cardiología*, *74*(9), 790-799.
- Pareto, D., Sastre, J., Alonso, J., Galán, I., Arévalo, M. J., Renom, M., Montalban, X., & Rovira, A. (2018). Classic block design “pseudo”-resting-state fMRI changes after a neurorehabilitation program in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging*, *28*(3), 313-319. <https://doi.org/10.1111/jon.12500>
- Pearce, J. M. S. (2005). "Historical descriptions of multiple sclerosis". *European Neurology*, *54*(1), 49-53. doi: 10.1159/000087387
- Philippopoulos, G.S., Wittkower, E.D., & Cousineau, A. (1958). The etiologic significance of emotional factors in onset and exacerbations of multiple sclerosis: A preliminary report. *Psychosomatic Medicine*, *20*, 458–474.
- Portellano, J. A. (Ed.) (2005). *Introducción a la neuropsicología*. McGrawHill.
- Porcel, J. y Olivares, T. (2011). Esclerosis múltiple. En Bruna, O., Roig, T., Puyuelo, M., Junqué, C. y Ruano, A. (Ed.), *Rehabilitación neuropsicológica. Intervención y práctica clínica* (pp. 189-206). Elsevier Masson.

- Prosperini, L., Piattella, M. C., Giannì, C., & Pantano, P. (2015c). Functional and structural brain plasticity enhanced by motor and cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Neural. Plast.* <https://doi.org/10.1155/2015/481574>
- Río, J. y Montalbán, X. (2014). Descripción actual de la esclerosis múltiple. *Med. clín (Ed. impr.)*, 143(3), 3-6.
- Rilo, O., Peña, J., Ojeda, N., Rodríguez, A., Mendibe, M., Gómez, A., DeLuca, J., Chiaravalloti, N., & Ibarretxe, 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>
- Rocca, M. A., Amato, M. P., De Stefano, N., Enzinger, C., Geurts, J. J., Penner, I. K., & Rovira, A., Sumowski, J. F., Valsasina, P. & Filippi, M. (2015). Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 14(3), 302-317. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70250-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70250-9)
- Rodríguez, J.F. (2012). Esclerosis Múltiple: una enfermedad degenerativa. *Cuadernos del Tomás*, 4, 239-258.
- Rolak, L. A. (2009). The basic facts: The history of MS. *National MS Society*, 1-12.
- Sadovnick, A. D., & Ebers, G. C. (1993). Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 20, 17-29.
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Flippi, M., Freedman, M., Fujihara, K., Galetta, S., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 17(2), 162-173.

Vidal, A. (23 de noviembre de 2015). *La esclerosis múltiple. Un paseo por 150 años.*

Fundación de esclerosis múltiple (FEM). Recuperado de:

<https://www.fem.es/es/esclerosis-multiple-un-paseo-por-150-anos-de-historia/>

Wallin, M.T., Culpepper, W.J., Nichols, E., Bhutta, Z.A., Gebrehiwot, T.T., Hay, S.I., & Murray, C. J. (2019). Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(3), 269-285. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30443-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30443-5)

Walczak-Nowicka, L. J., & Herbet, M. (2021). Acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of neurodegenerative diseases and the role of acetylcholinesterase in their pathogenesis. *International journal of molecular sciences*, 22(17), 9290.

Anexo I. Características de los estudios científicos utilizados en el trabajo.

Autor/es	N	Objetivos	Soporte informático	Intervención	Evaluación de la eficacia	Resultados
(Argento et al., 2023)	48	Explorar si la combinación de la rehabilitación motora y cognitiva puede favorecer mejores resultados en la eficacia cognitiva que los entrenamientos por separado.	RehaCom	<u>Duración del programa:</u> 12 semanas. <u>Frecuencia de las sesiones:</u> 2 sesiones a la semana de 45min.	<u>Eficacia cognitiva:</u> PASAT, CVLT, SDMT, BJLO, COWAT, DKEPS y BVMTR <u>Eficacia emocional:</u> BDI y STAI-Y	El grupo que recibió estimulación combinada (Reha2) aumentó su rendimiento cognitivo y motor . Sin embargo, el grupo Reha1 aumentó su rendimiento cognitivo y Reha3 aumentó su rendimiento motor.
(Barbarulo et al., 2018)	63	Investigar la viabilidad de un programa integrado de rehabilitación cognitiva y neuromotora sobre la marcha, equilibrio, cognición y funcionamiento emocional en pacientes con EM.	ERICA	<u>Duración del programa:</u> 24 semanas. <u>Frecuencia de las sesiones:</u> 2 sesiones por semana de 30 min.	<u>Eficacia cognitiva:</u> BRB, Test Stroop, FAB, RCPM, y PVF. <u>Eficacia emocional:</u> BDI y STAI-Y.	Tras la rehabilitación, solo el grupo que recibió rehabilitación combinada mejoró significativamente su rendimiento cognitivo respecto al inicio del programa.
(Blair et al., 2021)	22	Determinar si el entrenamiento cognitivo de la atención/memoria de trabajo en personas con EM mejora el rendimiento de la persona teniendo en cuenta una serie de aspectos cognitivos y emocionales de ésta.	Cogmed	<u>Duración del programa:</u> 5 semanas. <u>Frecuencia de las sesiones:</u> 25 sesiones; una sesión cada día de 30-45 min.	<u>Eficacia cognitiva:</u> PASAT, SDMT, DKEFS, CVLT, BVMT-R, WMS-III, WAIS-III y MSNQ. <u>Eficacia emocional:</u> BDI y HADS	El grupo experimental mostró una mejoría significativa en la evaluación post tratamiento en el rendimiento cognitivo . Sin embargo, el grupo TAU no mostraron hallazgos significativos.
(Brissart et al., 2020)	101	Explorar la efectividad de un programa de rehabilitación cognitiva ampliada en sesiones grupales con personas con EM. Su objetivo principal es mejorar la memoria episódica.	ProCog-SEP	<u>Duración del programa:</u> 26 semanas. <u>Frecuencia de las sesiones:</u> 13 sesiones grupales; dos sesiones al mes de 120min.	<u>Eficacia cognitiva:</u> TAP <u>Eficacia emocional:</u> -	Los hallazgos obtenidos sugieren que el grupo que recibió estimulación cognitiva mejora en aprendizaje verbal y memoria de trabajo respecto al inicio.
(Cerasa et al., 2013)	23	Proponer una nuestra estrategia terapéutica a través de un programa	RehaCom	<u>Duración del programa:</u> 6 semanas.	<u>Eficacia cognitiva:</u> BRB <u>Eficacia emocional:</u> BDI y	En comparación con el grupo control, el grupo experimental mostró un

		computarizado de entrenamiento de la atención, e investigar la eficacia del procedimiento de rehabilitación diseñado para personas con EM.		<u>Frecuencia de las sesiones:</u> 2 sesiones semanales de 60min.	STAI-Y	mejor redimiendo de la atención y funciones ejecutivas tras finalizar el programa.
(Charvet et al., 2017)	26	Probar la eficacia de un programa software de estimulación cognitiva en EM frente a un grupo control de juegos online de estimulación.	Versión de <i>BrainHQ program</i>	<u>Duración del programa:</u> 12 semanas. <u>Frecuencia de las sesiones:</u> 5 sesiones a la semana; una sesión por día de 60min.	<u>Eficacia cognitiva:</u> SRT, WAIS-IV, BVMT-R y DKEPS <u>Eficacia emocional:</u> -	Una vez cumplimentado el programa, el rendimiento cognitivo del grupo experimental mejoró respecto al inicio.
(De Giglio et al., 2015)	35	El objetivo es evaluar la efectividad de un programa de rehabilitación cognitiva en el hogar a través de una consola de videojuegos para mejorar las FFEE, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento en EM.	DKBT	<u>Duración del programa:</u> 8 semanas. <u>Frecuencia de las sesiones:</u> 5 sesiones por semana (una por día) de 30min.	<u>Eficacia cognitiva:</u> Test Stroop, PASAT y SDMT. <u>Eficacia emocional:</u> HAM-D y HAM-A.	Tras finalizar la intervención, los hallazgos encontraron una mejoría de la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva de los participantes del grupo experimental.
(De Giglio et al., 2016)	24	Investigar si la efectividad clínica de un programa de rehabilitación cognitiva a través de un videojuego se asocia con cambios en el funcionamiento talámico.	DKBT	<u>Duración del programa:</u> 8 semanas. <u>Frecuencia de las sesiones:</u> 5 sesiones por semana (una por día) de 30min.	<u>Eficacia cognitiva:</u> Test Stroop, PASAT y SDMT. <u>Eficacia emocional:</u> HAM-D y HAM-A.	Los participantes del grupo experimental, al finalizar la prueba presentó mejoría en el rendimiento cognitivo respecto al inicio.
(Gich et al., 2015)	43	Evaluar la eficacia del programa MS-line en pacientes con EM.	MS-line!	<u>Duración del programa:</u> 26 semanas. <u>Frecuencia de las sesiones:</u> 2 sesiones a la semana de 75min.	<u>Eficacia cognitiva:</u> SRT, SDMT, PASAT, WLG y BNT <u>Eficacia emocional:</u> HADS.	El programa obtuvo una mejora significativa en el aprendizaje y la memoria visual, las FFEE, la atención y la velocidad de procesamiento en los participantes del grupo experimental.
(Menascu et al., 2021)	100	Evaluar el rendimiento cognitivo de un grupo de pacientes con EM con deterioro cognitivo leve, cuyo entrenamiento fue con juegos cognitivos dirigidos durante 6 meses.	HAPPYneuron	<u>Duración del programa:</u> 26 semanas. <u>Frecuencia de las sesiones:</u> 2 veces por semana, durante 30min.	<u>Eficacia cognitiva:</u> Batería de evaluación global MindStreams. <u>Eficacia emocional:</u> -	Los resultados obtenidos en el estudio demostraron que el entrenamiento con juegos cognitivos dirigidos mejoró significativamente el rendimiento cognitivo de los participantes.

(Moustafa et al., 2022)	40	El propósito del estudio es estudiar los posibles cambios en el nivel de fatiga primaria, grado de disfunción cognitiva y el nivel de biomarcadores inflamatorios tras el entrenamiento cognitivo por un programa computarizado.	REHABCOM	<u>Duración del programa:</u> 12 semanas. <u>Frecuencia de las sesiones:</u> 3 veces a la semana durante 45-60min.	<u>Eficacia cognitiva:</u> Las capacidades cognitivas se midieron con el software RehaCom. <u>Eficacia emocional:</u> BDI	Los resultados obtenidos sugieren que un programa software de rehabilitación cognitiva domiciliario favorece las capacidades cognitivas en EM: atención-concentración, memoria y tiempo de reacción.
(Rilo et al., 2016)	42	Determinar la eficacia del programa integrador de rehabilitación cognitiva grupal REHACOP para mejorar el funcionamiento cognitivo en la EM.	REHACOP	<u>Duración del programa:</u> 14 semanas. <u>Frecuencia de las sesiones:</u> 3 sesiones a la semana de 60min.	<u>Eficacia cognitiva:</u> BTA, SDMT, HVLt-R, Test Stroop y WAIS-III. <u>Eficacia emocional:</u> BDI	Los hallazgos obtenidos en el estudio afirman que, el grupo RehaCOP mostró mejoría en varios dominios cognitivos: velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y verbal, y funciones ejecutivas.

Pruebas: **BDI:** inventario de depresión de Beck; **BJLO:** Juicios de Benton sobre la prueba de orientación de líneas; **BNT:** test de nomenclatura de Boston; **BRB:** Batería Breve repetible de Rao; **BTA:** Breve prueba de atención; **BVMT-R:** Prueba Breve de Memoria Visuoespacial revisada; **COWAT:** Test de Asociación Oral Controlada de Palabras; **CVLT:** Prueba de Aprendizaje Verbal de California; **DKEPS:** Sistema de Funciones Ejecutivas DelisKaplan; **FAB:** batería de evaluación frontal; **HADS:** Escala hospitalaria de depresión y ansiedad; **HAM-D:** escala de depresión de Hamilton; **HAM-A:** escala de ansiedad de Hamilton; **HVLt-R:** Prueba de Aprendizaje Verbal de Hopkins revisada; **MADRS:** Escala de depresión de Montgomery y Åsberg; **MSNQ:** cuestionario de detección neuropsicológica de EM; **PASAT:** Prueba de Adición Serial Auditiva Estimulada; **PVF:** tarea de fluidez verbal y flexibilidad cognitiva; **SDMT:** prueba de modalidades de dígitos de símbolos; **RCPM:** batería de razonamiento bastracto no verbal (matrices de Raven); **SRT:** prueba de recordatorio selectivo; **STAI-Y:** inventario de ansiedad-rasgo; **Test Stroop:** prueba de atención selectiva, flexibilidad cognitiva y velocidad de procesamiento; **TAP:** Test de Desempeño Atencional; **WAIS-III:** Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos edición 3; **WAIS-IV:** Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos edición 4; **WMS-III:** Escala de Memoria de Wechsler Tercera Edición; **WLG:** generación de lista de palabras;

Soporte informático: **Cogmed:** soporte informático de entrenamiento asistido que combina entrenamiento adaptativo por ordenador con apoyos adicionales, incluidos un entrenador que monitoree el progreso de entrenamiento; **BrainHQ program:** programa de entrenamiento cerebral en línea (una serie de juegos de distinta estrategia.); **DKBT:** Brain Training del Dr. Kawashima. Son un conjunto de juegos de entrenamiento cerebral que implica procesos que reclutan las regiones prefrontales.; **ERICA:** herramienta asistida italiana que incluye ejercicios en cinco áreas cognitivas: atención, visión espacial, memoria, funciones ejecutivas verbales y no verbales.; **HAPPYneuron:** es una plataforma de juegos de entrenamiento cognitivo. Tiene como objetivo estimular diversos aspectos cognitivos, incluidos la memoria, la atención, el lenguaje, las funciones ejecutivas y las habilidades visuoespaciales.; **MS-line!:** es un programa de rehabilitación cognitiva diseñado para uso doméstico que proporciona acceso libre para personas con deterioro cognitivo por EM.; **PRESCO:** es una plataforma de ejercicios cognitivos computarizados desarrollada por HAPPYneuron. Consiste en 19 ejercicios que evalúa una amplia gama de dominios cognitivos.; **ProCog-SEP:** *Program Cognitif pour Sclérose En Plaques.* Es un programa cognitivo y psicoeducativo francés diseñado para personas con EM.; **RehaCom:** es un software diseñado por médicos para la estimulación cognitiva en EM, destacando una eficacia significativa para mejorar la atención, la velocidad de procesamiento, las funciones ejecutivas y la memoria.; **REHABCOM:** software cognitivo para la rehabilitación de las funciones cognitivas; **REHACOP:** es un programa de rehabilitación cognitiva integradora que entrena varias funciones cognitivas.

Anexo II. Resultados del análisis del riesgo de sesgo de los ECAs incluidos (RoB 2).

Estudios	D1	D2	D3	D4	D5
(Argento et al., 2023)	+	+	+	?	+
(Blair et al., 2021)	+	?	?	+	+
(Brissart et al., 2020)	+	+	+	?	+
(Cerasa et al., 2013)	+	+	+	+	+
(Charvet et al., 2017)	+	+	?	+	+
(De Giglio et al., 2015)	+	-	?	-	+
(De Giglio et al., 2016)	+	-	?	-	+
(Gich et al., 2015)	+	+	+	+	+
(Menascu et al., 2021)	+	+	+	-	+
(Moustafa et al., 2022)	+	+	?	-	+
(Rilo et al., 2016)	+	-	+	-	+

Dominios:

- D1: Riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización
- D2: Riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas
- D3: Riesgo de sesgo debido a datos de resultados incompletos
- D4: Riesgo de sesgo en la medición del resultado
- D5: Riesgo de sesgo en la selección del resultado informado

Juicio:

- +
 Bajo |
- Alto |
- ?
 Dudoso |