

# UNIVERSIDAD DE GRANADA

Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento  
Psicológico



## TESIS DOCTORAL

Diferencias en Flexibilidad Cognitiva  
medidas mediante el Paradigma de Cambio  
de Tarea en Sinestesia y Esclerosis  
Múltiple.

Doctorando: María Ángeles Rodríguez Artacho

Directores: Dr. Miguel Pérez García y Dr. Emilio Gómez Milán

Editor: Editorial de la Universidad de Granada

Autor: María Ángeles Rodríguez Artacho.

Diciembre 2011

ISBN:

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

---

Los directores Dr. Miguel Pérez García y Dr. Emilio Gómez Milán autorizan la presentación de la Tesis Doctoral titulada: “Diferencias en Flexibilidad Cognitiva medidas mediante el Paradigma de Cambio de Tarea en Sinestesia y Esclerosis Múltiple” presentada por D<sup>a</sup> María Ángeles Rodríguez Artacho.

Fdo. Dr. Miguel Pérez García

Fdo. Dr. Emilio Gómez Milán

Fdo. María Ángeles Rodríguez Artacho



Esta Tesis Doctoral se ha realizado según la normativa reguladora de los estudios del tercer ciclo y del título de Doctor de la Universidad de Granada aprobada por **Consejo de Gobierno el 26 de Septiembre de 2005 (artículo número 27)** referida a la modalidad de *Tesis Doctoral compuesta por el reagrupamiento de trabajos de investigación publicados por el doctorando*.



## **AGRADECIMIENTOS**

Este cachito de página lo necesito para agradecer el apoyo de los que están a mi lado. A mis padres, por ver mis primeros pasos y seguir paseando conmigo. A mi familia y amigos por confiar en que este trabajo se estaba cocinando a fuego lento. Por la tardanza, por los años dedicados, por los ratos en un cajón guardados.

Gracias a mis tutores, Miguel y Emilio, por regalarme la oportunidad de acercar la psicología a esta enfermedad. Por enseñarme que la ciencia se tiene que adaptar al paciente y si no es posible, inventar herramientas con las que ayudar a estas personas. A ambos por su paciencia y conocimientos, por no abandonar en las largas esperas. Por las ausencias.

Gracias a todos ellos, a los pacientes, por su confianza, por su permanencia, y a los que no permanecieron. Por entregarse en los ratos que compartimos y dibujar las múltiples caras de una enfermedad caprichosa.

Gracias en especial a mi chico. Por estar ahí siempre. Por esperarme cuando no estaba y empujarme cuando no quería estar. Tiempo ha habido para todo, el ya lo sabe. Gracias por mostrarme que si busco es posible que halle una puerta abierta. Elijo cruzarla contigo.

**Gracias a todos.**



## ÍNDICE

### I INTRODUCCIÓN

<b>Capítulo 1.</b> La sinestesia .....	15
<b>Capítulo 2.</b> La Esclerosis Múltiple .....	23
<b>Capítulo 3.</b> Evaluación Cognitiva .....	41
<b>Capítulo 4.</b> Rehabilitación Cognitiva .....	63

### II JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

<b>Capítulo 5.</b> Justificación y objetivo principal.....	93
--	----

### III MEMORIA DE TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

<b>Capítulo 6.</b> Flexibilidad Cognitiva en Sinestesia.....	98
<b>Capítulo 7.</b> Evaluación de la atención y de la Función Ejecutiva en Esclerosis Múltiple .....	117
<b>Capítulo 8.</b> Un programa de rehabilitación cognitiva basado en la Wii sport para la Esclerosis Múltiple.....	142

### IV CONCLUSIONES, DISCUSIÓN GENERAL

<b>Capítulo 9.</b> Conclusiones y discusión sobre la Flexibilidad Cognitiva en Sinestesia y acerca de la Evaluación y la Rehabilitación Cognitivas en EM .....	167
REFERENCIAS.....	170



## PRESENTACIÓN

El objetivo de la tesis actual es evaluar la utilidad clínica de un modelo de flexibilidad cognitiva y de la Tarea del Costo por cambio de disposición mental (descritas más adelante), que es una tarea de Función Ejecutiva que mide Flexibilidad Cognitiva, en dos tipos de participantes: 1. Pacientes con daños en flexibilidad cognitiva (pacientes con Esclerosis Múltiple (EM)) y 2. Sinéستetas (personas con una mayor flexibilidad cognitiva).

La evaluación y rehabilitación cognitiva de pacientes individuales, utilizando tareas de Tiempo de Reacción, desarrolladas en el laboratorio, para el estudio de la atención y la función ejecutiva, no se ha mostrado hasta ahora muy eficaz en la evaluación y rehabilitación cognitivas, es decir, en la práctica clínica. Tareas como la ANT derivada de la Teoría Atencional de M. Posner (descrita en el texto) han demostrado no tener utilidad para el estudio de las diferencias individuales. No obstante, en principio estas tareas presentan ciertas ventajas sobre las pruebas psicométricas tradicionales de atención, de papel y lápiz, pues miden componentes específicos de la Función Ejecutiva y no atención global. Nuestro objetivo es mostrar que ciertas tareas de Función ejecutiva sí pueden ser adaptadas para la medida de diferencias individuales y grupales en la práctica clínica, para poblaciones por encima y por debajo de la media poblacional en capacidad atencional.

Por último, este reto se ha abordado desde una perspectiva translacional ya que se ha intentado conectar la investigación básica y de laboratorio sobre flexibilidad cognitiva con las posibles aplicaciones clínicas de este conocimiento, tanto en evaluación como en rehabilitación neuropsicológica con EM.



# I INTRODUCCION



## **CAPÍTULO 1: ¿QUÉ ES LA SINESTESIA?<sup>1</sup>**

### **1. DEFINICIÓN**

La sinestesia es una experiencia perceptual involuntaria en la que una persona experimenta sensaciones en una modalidad sensorial cuando se estimula otra modalidad sensorial diferente (Ramachandran y Hubbard, 2001-b). La experiencia sinestésica se denomina concurrente y el estímulo que lo desencadena, inductor (Grossenbacher & Lovelace, 2001).

Por ejemplo, un sinésteta podría experimentar la visión de un color cuando ve un número o letra, o un sabor cuando oye un sonido, etc. En ocasiones, la modalidad sensorial experimentada está asociada con un procesamiento cognitivo: por ejemplo, los sinéstetas pueden experimentar colores o sabor como respuesta a oír o producir habla (Ward, 2004). En algunos casos los inductores pueden ser grafemas, números, caras humanas, días de la semana, palabras, es decir, diferentes estímulos pueden provocar la experiencia perceptual concurrente, que también puede ser variable: fotismos, fonismos, auras, grafemas, temperaturas, sabores, sensaciones táctiles, etc. (Cohen y Henik, 2007; Hochel, 2008)

En algunos casos son las características físicas del inductor las que provocan la experiencia concurrente, y en otras ocasiones es el significado del estímulo la que lo provoca (Myles y cols., 2003). Además ciertos conceptos (por ejemplo, días de la semana) pueden inducir sinestesia cuando los sinéstetas piensan en ellos, los oyen o los leen (Sagiv y Ward, 2006). Esta variedad en los posibles inductores de la experiencia sinestésica (a nivel perceptual o a nivel conceptual, semántico) ha llevado recientemente a un debate en torno al término sinestesia. En este sentido, Martino y Marks (2001) distinguen entre sinestesia fuerte y sinestesia débil. La sinestesia fuerte se caracterizaría por una vívida experiencia en una modalidad sensorial en respuesta a una estimulación en otra modalidad sensorial diferente, mientras que la sinestesia débil consistiría en correspondencias sensoriales cruzadas que serían expresadas a

---

<sup>1</sup> Nota: Una versión extendida de este capítulo ha sido enviado a la revista Psicológica como una revisión en castellano actual del tema de la sinestesia, firmado por orden: Oscar Iborra, María Ángeles Rodríguez Artacho y Emilio Gómez Milán.

través del lenguaje o las similitudes perceptivas. No obstante, en general, las respuestas sinestésicas (concurrentes) se corresponden con rasgos perceptuales básicos tales como el color, las texturas y formas visuales simples, las sensaciones táctiles, etc., no con composiciones complejas con carácter pictórico o semántico (Cytowic, 2002).

## 2. CARACTERÍSTICAS

El término sinestesia se ha utilizado para hacer referencia a un amplio rango de fenómenos, desde sinestesia idiopática (adquirida de manera natural en el desarrollo), estados inducidos por drogas, el lenguaje metafórico, arte, etc. (Cytowic, 2002).

Algunas características propias de la sinestesia y que la distingue de otros fenómenos similares son:

1. Las asociaciones entre inductor y concurrente son idiosincráticas y sistemáticas: cada sinésteta tiene unas asociaciones típicas que no tienen por qué coincidir con las de otros sinéstetas. Por ejemplo, un sinésteta puede experimentar un fotismo de color azul ante el número cuatro, y otro sinésteta diferente puede experimentar un fotismo de otro color ante el número cuatro, u otro tipo de concurrente distinto.
2. La sinestesia es involuntaria y automática: el concurrente aparece siempre ante el inductor que lo evoca, y no puede eliminarse, ignorarse o manipularse. (Cytowic, 2002)
3. Es localizable en el espacio. De acuerdo con Dixon y cols. (2004) existen dos variedades cualitativamente diferentes de la sinestesia léxica-color, según el modo de experimentar el concurrente: los sinéstetas “proyectores” perciben el color concurrente en el espacio externo, como percepciones proyectadas sobre el estímulo externo, como un halo de color o un foco de luz que ilumina el estímulo; por otra parte, los sinéstetas “asociativos” observan el color “en su mente”, de manera parecida a la imaginación visual voluntaria, sin proyección al exterior.

4. Es consistente y duradera: la consistencia entre inductores y concurrentes en un sinésteta es de enorme consistencia a lo largo del tiempo (de hecho, se utiliza como criterio diagnóstico). Prácticamente en todos los estudios publicados la consistencia de los sinéstetas se acerca al 100% (Baron-Cohen y cols., 1987; Dixon y cols., 2000; Mattingley y cols., 2001). La estabilidad de asociaciones sinestésicas se mantiene incluso cuando es evaluada tras periodos de tiempo de hasta un año (Baron-Cohen y cols., 1993; Baron-Cohen y cols., 1987) Aunque los sinéstetas poseen asociaciones inductor-concurrente particulares, y rara vez coinciden con las de otros sinéstetas (Duffy, 2001), pueden establecerse algunas tendencias en las relaciones entre estímulos y concurrentes en grandes poblaciones de sinéstetas (Shanon, 1982; Day, 2004; Rich y cols., 2005)

5. Los sinéstetas informan que su experiencia sinestésica es unidireccional: por ejemplo, los números evocan colores, pero los colores no evocan números. Así, los investigadores han concluido que la sinestesia es unidireccional (Ramachandran y Hubbard, 2001b; martino y marks, 2001; Mills y cols, 1999).

6. Conlleva una importancia emocional: a menudo los sinéstetas informan sobre emociones placenteras que acompañan a la experiencia sensorial (Cytowic, 2002). También pueden experimentarse emociones negativas, cuando la percepción sinestésica es incongruente con la realidad externa. (Ward, 2004).

### **3. EVALUACIÓN CONDUCTUAL**

Durante cierto tiempo la explicación más común de la sinestesia había sido en términos de asociaciones aprendidas, posiblemente durante la infancia (Ramachandran y Hubbard, 2003a). Sin embargo, los informes subjetivos de los sinéstetas no concuerdan con esta hipótesis de efecto de aprendizaje y memoria: no se refieren a su experiencia en términos de imaginar o de acordarse de un color, sino que describen sensaciones como un halo de color específico (Smilek y Dixon, 2002), una sensación táctil concreta (Cytowic, 1993), etc. En definitiva, los informes verbales

sugieren que la sinestesia es “un fenómeno genuinamente sensorial” (Ramachandran y Hubbard, 2003-a; 2001b)

Los informes subjetivos de los sinéstetas pueden evaluarse con una serie de test objetivos, incluyendo Stroop sinestésico (Mattingley, Rich y Bradshaw, 2001; Mills, Boteler y Oliver, 1999; Odgaard, Flowers y Bradman, 1999) y la prueba de agrupamiento perceptual (Ramachandran y Hubbard, 2001a)

Una prueba para evaluar que la sinestesia es genuina se relaciona con su consistencia: mostrar que las experiencias perceptuales son más consistentes a lo largo del tiempo de lo que sería esperado si fueran sólo por memoria (Baron-Cohen et al., 1993; Harrison, 2001) Otra prueba muy utilizada para mostrar que las experiencias son genuinas y automáticas es la variante sinestésica del test Stroop, en la cual nombrar un color es más lento cuando el color auténtico de un estímulo está en conflicto con el color generado por la sinestesia (Odgaard y cols., 1999). Aunque Ramachandran y Hubbard (2001b) afirman que estas tareas sólo indican que la asociación entre grafema y color es automática; no obstante, suelen citarse como evidencia de que la sinestesia es sensorial (Mills y cols., 1999) y a veces también para apoyar la idea de que es conceptual (Dixon y cols., 2000; Mattingley y cols., 2001).

#### **4. SUBTIPOS**

Existen diversas clasificaciones propuestas, en función de si se centran en la naturaleza del inductor, la naturaleza del concurrente, si ambos pertenecen o no a la misma modalidad sensorial, etc.

Day (2005) propone dos grandes categorías generales de sinestesia:

a) Sinestesia cognitiva: el estímulo inductor posee un significado simbólico aprendido culturalmente (grafemas, fonemas, nombres propios, días de la semana, etc.).

b) Sinestesia básica: los estímulos de una modalidad sensorial son percibidos simultánea e involuntariamente a través de otro canal sensorial (p.e., ver la música)

Marks y Odgaard (2005) proponen una clasificación en función de si el inductor y el concurrente pertenecen a la misma modalidad sensorial (por ejemplo, letras que evocan colores) o si el concurrente es experimentado en una modalidad sensorial diferente (por ejemplo, un olor que evoque una sensación táctil). En el primer caso se trataría de una sinestesia intramodal, y en el segundo se denominaría sinestesia intermodal.

Ramachandran y Hubbard (Ramachandran y Hubbard, 2001b; Ramachandran y Hubbard, 2003b; Hubbard y Ramachandran, 2005), partiendo de la distinción entre sinestesias proyectivas y asociativas vistas anteriormente, proponen que estas dos clases de sinestesia difieren en el tipo de estímulos inductores: los “proyectores” suelen ser estimulados por el estímulo externo directamente (p.ej., un grafema que representa un número), mientras que los “asociadores” responden al concepto en sí. Al mismo tiempo, opinan que estos dos tipos de sinestesia podrían estar ligados a mecanismos neurales diferentes y proponen una clasificación alternativa en sinéstatas “inferiores” y sinéstatas “superiores”. (2001b, 2005). En los sinéstatas inferiores el concurrente sería evocado por los rasgos perceptuales del estímulo inductor. En los sinéstatas superiores el concurrente surgiría en respuesta a aspectos más abstractos que son procesados en áreas cerebrales diferentes. De ahí que la ejecución de ambos grupos en tareas perceptuales no sea igual (Dixon y cols., 2004; Hubbard y Ramachandran, 2005) Además, este tipo de diferencias individuales entre sinéstatas podrían explicar gran parte de las inconsistencias observadas entre algunos resultados experimentales (Hubbard y Ramachandran, 2005).

## **5. BASE CEREBRAL**

Los sinéstatas poseen habilidades cognitivas, y niveles de activación cerebral, normales, exceptuando la activación elevada en áreas cerebrales que corresponden a la experiencia sinestésica particular (Blakemore y cols., 2005; Rich y cols., 2006) Su ejecución en diversos dominios cognitivos es similar a la de los no sinéstatas (Mattingley y cols., 2001; Cohen y Henik, 2006; Edquist y cols., 2006) y la incidencia de

enfermedad mental o déficits neurológicos entre sinéستetas es la misma que en la población normal (Rich y cols., 2005)

Prácticamente todos los estudios apuntan en la importancia del área de procesamiento del color (V4/V8) en la generación y/o experimentación de colores en la sinestesia grafema-color. Hubbard y cols. (2005) combinaron técnicas de imagen cerebral (fMRI) con medidas conductuales (la prueba de agrupamiento y la prueba de pop-out sinestésico) y observaron una correlación significativa entre el nivel de activación de áreas visuales (particularmente V4) y la ejecución en las pruebas perceptuales. Otro dato de importancia que concuerda con los resultados anteriores es la ausencia de activación en áreas de procesamiento visual temprano (V1, V2), lo cual sugiere que estas regiones no son necesarias para experimentar colores sinestésicos.

Recientemente (Esterman y cols., 2006; Muggleton y cols., 2007) mostraron que la experiencia sinestésica llega a ser menos automática, tras la estimulación del área parieto-occipital derecha del cerebro de sinéستetas grafema-color, mediante estimulación magnética transcraneal (TMS). Esta área es una región que participa en la integración multisensorial en personas no sinéستetas. Queda por ver si esta área es también crucial para otros tipos de sinestesia.

## **6. SINESTESIA Y EMOCIÓN**

Hemos señalado la importancia que para muchos sinéستetas tiene el componente emocional en sus experiencias secundarias (concurrentes). En ocasiones los sinéستetas informan de experiencias placenteras que acompañan a las experiencia sensorial (Cytowic, 2002), aunque en otras ocasiones la sinestesia se acompaña de una emoción negativa, en particular cuando la percepción sinestésica es incongruente con la realidad externa. En la literatura existen casos diversos de sinestesia emocional, algunos de principios del siglo 20 (Collins, 1929; Cutsforth, 1925; Raines, 1909; Riggs & Karwoski, 1934; Whipple, 1900. Citas tomadas de Cytowic, 2002) y otros más recientes (Cytowic, 1989; Weiss, Shah, Toni, Zilles, & Fink, 2001; Ward, 2004). Por ejemplo, en

Cutsforth (1925) se describe el caso en que varios estímulos (olores, días, sonidos) son coloreados por influencias afectivas, sobreponiéndose a menudo los colores afectivos a la escena visual.

Una variedad de sinestesia relativamente infrecuente es aquella en la que los colores concurrentes son desencadenados por estímulos con carga afectiva, como palabras emotivas, fotografías, figuras humanas y las caras de personas familiares (Cytowic, 1989; Milán y cols., 2007; Ward, 2004). Un ejemplo es R (Milán y cols., 2007) para quien cuando ve a una persona familiar inmediatamente desencadena una imagen mental de “una silueta humana rellena con color”. Dependiendo de la relación afectiva de cada persona con R, cada persona se relacionará con un color (p.e. su mejor amigo ha sido siempre rojo)

Este componente emocional de las experiencias sinestésicas llevó a Cytowic a postular una base límbica para ella (Cytowic, 1989) En este mismo estudio recoge el caso de dos sinéستetas que asocian “auras” de colores con la gente.

Una teoría más reciente ha postulado hiperconectividad entre regiones límbicas (responsable de la emoción) y regiones corticales, tales como el giro fusiforme, que están implicadas en reconocimiento visual y el procesamiento del color (Ramachandran & Hubbard, 2001b).

## **7. SINESTESIA, CREATIVIDAD Y FLEXIBILIDAD COGNITIVA**

Los sinéستetas se dedican a profesiones creativas (Marks, 1984; Hochel y Milán, 2008; Hochel, 2008). Esto implica que es más fácil encontrar sinéستetas en la facultad de bellas artes que en la de empresariales (De Córdoba, 2009). Milán y col. (en prensa) muestran que los sinéستetas grafema color son más creativos y tienen una mayor flexibilidad cognitiva, medida con pruebas psicométricas como el Trail Making Test forma A y B y la tarea de creatividad de Finke. Otros estudios previos ya han mostrado la mayor creatividad de los sinéستetas y la relación de esta con la flexibilidad cognitiva (Domino, 1989; Ward, 2008). En un futuro sería necesario establecer si este perfil de mayor flexibilidad cognitiva se mantiene para otros subtipos de sinestesia y para otras medidas de la flexibilidad cognitiva.

## 8. CONCLUSIONES

La sinestesia ha pasado de ser un fenómeno claramente delimitado, a convertirse en un continuo de diversas experiencias. Todas estas experiencias diversas tienden a incluirse bajo el término de sinestesia, pero, como hemos visto, no todas estas experiencias son iguales. La importancia de la sinestesia para entender otros fenómenos, como la metáfora, el lenguaje, las asociaciones sensoriales de modalidad cruzada, cobra más importancia actualmente gracias a la idea de entender la sinestesia como diferentes tipos de experiencias comunes, aunque no similares. En este sentido es importante el estudio de diversos tipos de sinestesias, más allá de las sinestesias más documentadas e investigadas, como por ejemplo la sinestesia grafema-color, o sinestesias en las que el inductor y el concurrente sean sensoriales. Tenemos que el inductor puede ser sensorial (un sonido), semántico (un concepto como inteligencia) o motor (un baile) pero el concurrente es siempre sensorial. El estudio de lo que Nikolic (2008) denomina ideaestesia, junto con las asociaciones de modalidad cruzada hechas por no sinéستetas, puede ayudar a hallar similitudes y diferencias que ayuden a entender mejor la sinestesia y viceversa (Simmer y col., 2005). Las principales diferencias entre la sinestesia ideopática y la sinestesia en normales son su carácter masivo y su acceso consciente (son muchas y conscientes para los sinéستetas y pocas e inconscientes para los normales). No obstante, al haber un continuo entre las experiencias de mezcla sensorial en normales, como el efecto Kiki-Bouba o identificar los tonos agudos con colores brillantes, y la sinestesia ideopática (Iborra, 2011), tal vez se pueda usar la sinestesia para la educación. Si la mayor flexibilidad cognitiva de los sinéستetas obedece a estos cruces sensoriales masivos y subjetivos, tal vez sea posible también establecer un continuo entre la flexibilidad cognitiva superior de los sinéستetas y la flexibilidad cognitiva en normales (menos cruzamientos y/o menos acceso consciente a ellos); y, de este modo, potenciarla en estos últimos mejorando el entrenamiento asociativo inductor-concurrente y la accesibilidad. También sería posible determinar en poblaciones neurológicas si el déficit en flexibilidad cognitiva puede ser explicado, evaluado y tratado de acuerdo a un mismo modelo de flexibilidad cognitiva.

## **CAPÍTULO 2: LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM)**

La Esclerosis Múltiple (con siglas EM en español y MS en inglés, de Multiple Sclerosis) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central (cerebro y médula). Afecta con frecuencia a personas jóvenes. Las placas características de la EM están formadas por lesiones inflamatorias y por áreas de pérdida axonal y mielina. Es una condición imprevisible, que puede ser relativamente leve, incapacitante o devastadora. De esta forma, algunas personas que tienen EM pueden verse afectadas de forma ligera, mientras que otras pueden perder la capacidad de escribir, hablar o caminar.

Pero, ¿qué causa la esclerosis múltiple? Existen muchas causas posibles (infecciones víricas, predisposición genética...), pero no se conoce con detalle la causa de la enfermedad, aunque se considera una enfermedad autoinmune, es decir, que las propias defensas del organismo atacan al sistema nervioso por equivocación, produciendo las lesiones o placas. Parece ser que el factor hereditario desempeña un cierto papel en la esclerosis múltiple. Alrededor del 5% de los individuos con esclerosis múltiple tienen un hermano o hermana con la misma afección y el 15% tienen algún familiar que la padece. Los factores ambientales también desempeñan un papel. La enfermedad se manifiesta en 1 de cada 2000 individuos que pasan la primera década de su vida en climas templados, pero solamente en 1 de cada 10000 de los nacidos en los trópicos. La esclerosis múltiple casi nunca ocurre en personas que han pasado los primeros años de su vida cerca del ecuador. Parece tener más importancia el clima en el que el individuo ha vivido sus primeros 10 años que en el que pasa en años posteriores (Olivares Pérez, 1996).

Con frecuencia, La EM puede evolucionar por brotes (se habla entonces de EM remitente-recurrente o remitente-ucidivante), en ocho de cada diez afectados. En aproximadamente la mitad de los pacientes, tras más de 10 años de evolución, puede comenzar una evolución progresiva (EM secundaria-progresiva) o bien, evolucionar de manera progresiva (sin brotes) desde su comienzo (EM primaria-progresiva). Existen

formas intermedias (EM progresiva-remitente). Las formas progresivas producen secuelas más graves. El patrón de recaídas y remisiones está caracterizado por ataques agudos de desmielinización que duran horas o días, en los que los síntomas son máximos (exacerbación). En las semanas siguientes, ocurre una mejoría parcial de las manifestaciones. En cada persona, la frecuencia de los ataques es diferente, pueden sufrir varias recaídas al año o pasar años entre una crisis y otra.

## 1. SÍNTOMAS

La siguiente cuestión evidente que se nos plantea es: ¿Cuáles son los síntomas de la EM? Estos pueden ser leves o graves, y de corta o larga duración. Pueden presentarse en diversas combinaciones, dependiendo de la zona del sistema nervioso afectada. A continuación se enumeran los síntomas más comunes de la EM. Sin embargo, cada individuo puede experimentarlos de una forma diferente. La inflamación del nervio óptico (que conecta la retina con el cerebro) o neuritis óptica es uno de los síntomas más frecuentes, y puede producir desde visión borrosa a ceguera. La desmielinización de los nervios motores (que conducen órdenes del cerebro a los músculos) produce dificultad para caminar o mover los brazos. Se produce espasticidad (los músculos permanecen rígidos y con posturas forzadas). Problemas de coordinación y equilibrio. Problemas de sensibilidad cutánea y hormigueo por desmielinización de los nervios sensoriales. Incontinencia urinaria, disfunción sexual, fatiga... (Poser y Brinar, 2003).

Los síntomas de presentación inicial más frecuentes son el hormigueo, los entumecimientos u otras sensaciones peculiares en las extremidades, en el tronco o en la cara. La persona puede perder fuerza o destreza de una pierna o una mano. Algunas desarrollan tan sólo síntomas en los ojos y pueden experimentar trastornos visuales como visión doble, ceguera parcial y dolor en un ojo, visión nublada o pérdida de la visión central (neuritis óptica). Los síntomas iniciales de la desmielinización pueden consistir en ligeros cambios emocionales o mentales, cuya aparición a menudo ocurre meses o años antes de que se haya identificado la enfermedad.

La esclerosis múltiple sigue un curso variado e impredecible. La enfermedad se inicia en muchos casos con síntomas aislados seguidos de meses o años sin la

presentación de más síntomas. En otros empeoran y se generalizan al cabo de semanas o meses. Estos pueden acentuarse debido al exceso de calor (por un clima muy cálido o los baños o duchas calientes) o incluso por una fiebre. A medida que los brotes se hacen más frecuentes, la incapacidad empeora y puede volverse permanente. A pesar de la discapacidad, la mayoría de personas con esclerosis múltiple tiene una expectativa de vida normal. Para sintetizar, los síntomas pueden incluir:

<b>SÍNTOMAS</b>	<b>CARÁCTERÍSTICAS</b>
Neuritis óptica: inflamación del nervio óptico	Dolor en los ojos, pérdida de visión, visión doble o borrosa...
Distorsión del color rojo y verde	
Dificultad para caminar	
Parestesia	Dolor o sensaciones anormales como entumecimiento, punzadas u hormigueo
Debilidad en los músculos de las extremidades	
Dificultades de coordinación	Conlleva problemas para caminar o estar de pie y también es posible una parálisis parcial o total
Espasticidad	Aumento involuntario del tono de los músculos que produce rigidez y espasmos
Fatiga	Puede ser desencadenada por la actividad física y mejorar con el reposo, pero también puede tratarse de una fatiga constante y persistente
Dificultades para hablar	
Temblores	
Mareos	
Pérdida auditiva	
<b>Deterioros cognitivos</b>	Aproximadamente el 50% de los pacientes que sufren EM padecen deterioros cognitivos relacionados con su enfermedad. Los efectos de dichos deterioros pueden ser ligeros, con lo que a menudo se detectan únicamente después de exámenes exhaustivos, y suelen incluir dificultades fundamentalmente de atención y memoria. <b>Estos problemas cognitivos son el objetivo principal de este trabajo.</b>

## 2. LA DESMIELINIZACION

Es importante diferenciar la EM de otros trastornos afines. Esta diferenciación hace difícil en ocasiones el diagnóstico, como veremos. Las fibras nerviosas que entran y salen del cerebro están envueltas por una membrana aislante de múltiples capas denominada vaina de mielina. De forma semejante al aislante de un cable eléctrico, la vaina de mielina permite la conducción de los impulsos eléctricos a lo largo de la fibra nerviosa con velocidad y precisión. Cuando se producen lesiones de la mielina, los nervios no conducen los impulsos de forma adecuada.

Los ictus, las enfermedades autoinmunes y las alteraciones metabólicas figuran entre los procesos que destruyen la vaina de mielina en el adulto, lo que se conoce como desmielinización. El abuso de sustancias tóxicas (como las bebidas alcohólicas) suele dañar o destruir las vainas de mielina. Cuando la vaina de mielina es capaz de repararse y regenerarse por ella misma, la función nerviosa puede restablecerse completamente. Pero si se trata de una desmielinización extensa, el nervio que está en su interior suele morir, lo cual produce un daño irreversible.

La desmielinización en el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) se presenta en forma de diversos trastornos de etiología desconocida (enfermedades desmielinizantes primarias). La esclerosis múltiple es la más conocida. Como hemos dicho, la esclerosis múltiple es una enfermedad caracterizada por zonas aisladas de desmielinización en los nervios del ojo, el cerebro y la médula espinal. El término esclerosis múltiple viene dado por las múltiples áreas de cicatrización (esclerosis) que representan los diversos focos de desmielinización en el sistema nervioso. El adjetivo múltiple hace referencia a la diversidad de sus causas y síntomas. Los síntomas y signos neurológicos de la esclerosis múltiple son tan diversos que los médicos pueden pasar por alto el diagnóstico cuando aparecen los primeros síntomas. Dado que el curso de la enfermedad suele empeorar lentamente con el tiempo, las personas afectadas tienen períodos de salud relativamente buenos (remisiones) que se alternan con brotes de la enfermedad (exacerbaciones).

### **3. DIAGNÓSTICO DE LA EM**

En caso de que el médico sospeche una esclerosis múltiple, lleva a cabo una exhaustiva exploración del sistema nervioso como parte de la exploración general. Los signos que denotan un funcionamiento inadecuado del sistema nervioso son los movimientos oculares incoordinados, la debilidad muscular o los entumecimientos en distintas partes del cuerpo. Otros hallazgos como la inflamación del nervio óptico y el hecho de que los síntomas aparezcan y desaparezcan, permite establecer el diagnóstico con bastante fiabilidad.

Ninguna prueba en sí es diagnóstica, pero algunas pruebas de laboratorio suelen distinguir entre la esclerosis múltiple y otras enfermedades con trastornos similares. El médico puede extraer una muestra de líquido cefalorraquídeo mediante una punción lumbar. En personas con esclerosis múltiple, los valores de glóbulos blancos y proteínas en el líquido son ligeramente superiores a los normales; puede haber también un aumento de la concentración de anticuerpos y, en el 90 por ciento de los afectados de EM, se encuentran tipos específicos de anticuerpos y de otras sustancias.

Los criterios más utilizados son los de Poser y col., (1983) basados en diferentes combinaciones de características clínicas y paraclínicas, y que dan lugar a dos categorías diagnósticas: 1) Formas clínicas y 2) formas por apoyo de laboratorio. A su vez estos grupos se dividen en formas definidas y probables. Ver tabla 1.

#### **TABLA 1: CRITERIOS DE POSER PARA EL DIAGNÓSTICO DE EM**

##### **EM clínicamente definida**

1. Dos ataques, y evidencia clínica de dos lesiones separadas.
2. Dos ataques, evidencia clínica de una, y evidencia paraclínica de otra, lesión separada.

##### **EM definida por apoyo de laboratorio**

1. Dos ataques y evidencia clínica o paraclínica de una lesión, elevado IgG (elevación de la fracción de gammaglobulina (IgG) sobre el contenido proteico total del LCR).

2. Un ataque y evidencia clínica de dos lesiones separadas, más elevado IgG.
3. Un ataque, evidencia clínica de una lesión, evidencia paraclínica de otra lesión separada, más elevado IgG.

#### **EM clínicamente probable**

1. Dos ataques y evidencia clínica de una lesión
2. Un ataque y evidencia clínica de dos lesiones separadas
3. Un ataque, evidencia clínica de una lesión, evidencia paraclínica de otra lesión separada.

#### **EM probable apoyada en laboratorio**

1. Dos ataques y elevado IgG.

En 1995, Poser estableció los criterios diagnósticos para datar el surgimiento clínico de la EM definitiva (todos los síntomas deben durar al menos 24 horas: neuritis óptica, síndrome de la mano no útil, ataxia, espasmos hemifaciales, incontinencia fecal, ceguera monocular al color, monoparesis, mielitis transversa, neuralgia trigeminal, temblor intencional unilateral, incontinencia urinaria, vértigo...) y EM posible (Un síntoma definitivo o signo anormal debe aparecer en dos años: fatiga extrema, vértigo posicional, visión borrosa, disartria, impotencia sexual, frecuencia urinaria dolorosa, parálisis facial). Una revisión actual de los criterios diagnósticos recomendados para EM se puede encontrar en McDonald et al. (2001).

A continuación pasaremos a discutir algunas de las definiciones de los criterios del grupo de Poser para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple (tomados de Hernández, 1993). Debemos destacar que hasta ahora las clasificaciones mantenían una terminología diferente, que requieren un juicio clínico subjetivo. La solución proporcionada ha sido añadir a la evaluación clínica los resultados de neuroimagen y neurofisiología. En los nuevos criterios además se constituyeron dos grupos mayores, definido y probable, eliminando la clasificación de posible, y se aceptaron por consenso las definiciones de los términos. Así, un brote (ataque, episodio,

exacerbación) consiste en síntomas que deben permanecer al menos por 24 horas. Veamos las definiciones aceptadas por consenso:

- Edad de Aplicación: se acepta entre 10 y 59 años.
- Brote o recaída: síntomas o signos de disfunción neurológica con o sin confirmación objetiva que duran más de 24 horas. Síntomas paroxísticos que recurren durante días o semanas.
- Evidencia clínica de lesión: aparición de signos anormales durante la exploración neurológica.
- Evidencia paraclínica de lesión: alteraciones neurológicas evidenciadas mediante exploraciones complementarias (resonancia magnética, potenciales evocados).
- Remisión: mejoría de los síntomas. Se considera significativa al cabo de un mes.
- Lesiones separadas: signos y síntomas que no pueden ser explicados por una única lesión del Sistema Nervioso Central.
- Apoyo de laboratorio: Incremento de la producción de IgG.

La aplicación de los criterios diagnósticos actuales hace que el diagnóstico de la EM pueda llegar a ser un diagnóstico de probabilidades en el que sea necesario tener en cuenta muchos factores y eliminar otras patologías que puedan explicar la sintomatología que presenta un paciente en un determinado momento (Hernández, 1993).

Las pruebas paraclínicas incluyen las neurofisiológicas, como los potenciales evocados visuales, potenciales evocados auditivos del tronco cerebral y potenciales evocados somatosensoriales. También incluirían las neuroradiológicas, destacando, especialmente en la última década, la Resonancia Magnética (RM) y el estudio inmunológico del LCR (secreción intratecal de IgG y bandas oligoclonales). Existen en la actualidad nuevas técnicas de imagen cerebral, más sensibles que la resonancia magnética, para detectar el daño cerebral, como MTI (del inglés, Magnetization Transfer Imaging) que nos da una medida cuantitativa de afectación del tejido para

cada lesión, con información micro y macroscópica de la carga lesional, y DT-MRI (Imagen de resonancia magnética con tensor de difusión), que nos da información sobre la integridad del tejido y su organización que no es detectable con la imagen convencional (también es sensible a la carga de la lesión macro y microscópica). También se usa la tomografía por emisión de positrones o PET en inglés, la resonancia magnética funcional o fMRI en inglés y SPET o single-photon emission tomography en inglés. Con esta última técnica se han encontrado indicios de disfunción cognitiva (función del lóbulo frontal decrementada) en EM antes de poder ser detectados con tests neuropsicológicos (Rao, 2004). Según este autor, la Resonancia Magnética es más sensible para detectar lesiones del cerebro, cerebelo y troncoencéfalo. Los tests neuropsicológicos son más sensibles para detectar lesiones del nervio óptico y la medula espinal. En realidad, no existe una prueba de oro para detectar disfunciones cognitivas y suelen combinarse (por ejemplo la resonancia magnética con los tests neuropsicológicos).

Los estudios de potenciales evocados se basan en la estimulación de receptores o fibras sensitivas. Esto genera una actividad eléctrica a lo largo de las vías periféricas y centrales, así como en las áreas receptoras específicas del cerebro. El estímulo es generalmente fisiológico, y las respuestas pueden registrarse para evaluar las vías por las que discurren. Si existen placas en el trayecto se pueden observar alteraciones en la conducción. Debemos subrayar que las respuestas evocadas son pruebas que registran las respuestas eléctricas en el cerebro cuando se estimulan los nervios. Por ejemplo, el cerebro normalmente responde a una luz centelleante o a un ruido con patrones característicos de actividad eléctrica. En personas con esclerosis múltiple, la respuesta puede ser más lenta por el deterioro de la conducción de señales a lo largo de las fibras nerviosas desmielinizadas.

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR): a pesar de que en la EM el LCR puede ser normal, a veces algunos de sus componentes aparecen alterados. Se tienen en cuenta aspectos tales como el recuento leucocitario, la concentración total de proteínas y la elevación de la fracción de gammaglobulina (IgG) sobre el contenido proteico total del LCR. En aproximadamente un 90% de los casos se observan bandas oligoclonales en el sector de IgG de la electroforesis de proteínas.

Las pruebas neuroradiológicas como la Tomografía Axial Computerizada (TAC) y la Resonancia Magnética (RM) aparecen como pruebas muy importantes en el diagnóstico de la EM. La TAC es útil sobre todo para destacar otros procesos y en ocasiones revela placas de esclerosis. A partir de la última década, se ha generalizado el uso de la RM ya que es más sensible en la detección de alteraciones y permite observar las lesiones en un elevado número de pacientes (Rao, 2004). En definitiva, La resonancia magnética es la técnica de imagen más precisa para el diagnóstico, dado que puede revelar la presencia de áreas del cerebro que han perdido la mielina. La RM puede incluso distinguir áreas de desmielinización activas y recientes de otras más antiguas que se produjeran tiempo atrás.

#### **4. ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS**

Los primeros estudios sobre el origen de la Esclerosis Múltiple comienzan a finales del siglo pasado. Fue Sir Willians Gowers en 1893, quien en su “Manual of diseases of the Nervous System Vol.2”, marcó el punto de referencia para comenzar a discutir sobre la causa y naturaleza de la E.M. Su punto de vista era que tanto los factores ambientales como los genéticos podrían estar implicados en la etiología del trastorno.

Las primeras evidencias sobre el papel de los factores ambientales proceden de los estudios de Bramwell (1903) en un hospital de Edimburgo. Comparando sus datos con los de un grupo de neurólogos de Nueva York, observó que la diferencia en la frecuencia de aparición de casos con EM, era llamativa. En sus observaciones, dicha frecuencia era de 1 paciente con EM por cada 58 diagnosticados de otro tipo de enfermedades neurológicas. Mientras, sus colegas en Nueva York describían un caso por cada 219. A este estudio le siguieron otros, en los que se describía la diferencia en el riesgo de padecer la enfermedad en los estados del norte y sur de Estados Unidos (Davenport, 1922; Limburg 1950; Kurland, 1952, citados en McDonald 1986). La continuación en esta línea de investigación epidemiológica, fue aproximándose a la conclusión de que para la raza caucásica el riesgo de padecer EM aumenta en función de la lejanía del Ecuador, tanto hacia norte como hacia el sur. Por tanto, existe más

riesgo de padecer la enfermedad en Escocia que en el sur de Inglaterra, y más riesgo en las islas al sur de Nueva Zelanda que en las del norte (Swingler y Compston, 1986).

Otros estudios apoyan la hipótesis de la importancia de los factores ambientales en el origen de la Esclerosis Múltiple, demostrando variaciones en el riesgo de padecer la enfermedad en relación con los movimientos migratorios (por ejemplo, Kurtzke y col., 1970; Alter y col., 1971; citados en McDonald, 1986). Algunos autores apuntan la posibilidad de que el factor ambiental implicado sea de carácter infeccioso. Este es el caso de la aparición entre 1943 y 1960 de 24 casos de EM en las Islas Faroe, donde a partir de ese momento sólo se ha vuelto a describir uno. Se piensa que el factor infeccioso pueda estar en relación con la ocupación de estas islas por parte de tropas británicas en la II Guerra Mundial (Kurtzke y col., 1979).

Sin embargo, a pesar de los estudios realizados, la naturaleza del factor ambiental permanece sin aclarar. Mientras, los datos apuntan una prevalencia aproximada de 40/60 casos por 100.000 habitantes en zonas tropicales y de bajo riesgo.

Por otra parte, los trabajos centrados en poblaciones que viviendo en latitudes de un esperado alto riesgo muestran una prevalencia mucho más baja de la esperada, el caso de los japoneses (Kuroiwa y col., 1983), esquimales (kurtzke, 1975) o gitanos húngaros (Palffy, 1982); así como los realizados sobre poblaciones que proviniendo de zonas de bajo riesgo mantienen esa tendencia cuando emigran a zonas de alto riesgo, como el caso de los orientales que viven en Estados Unidos (Detels y col., 1977), sugieren que existe un factor genético que en cierto modo protege a estas poblaciones.

Estudios como el realizado por García y col., (1989) en las Islas Canarias van en la misma línea, aunque en este caso mostrando una prevalencia mayor de la esperada en función de la latitud, interpretada por el grupo de autores en función del origen europeo de la población.

Una de las evidencias más fuertes sobre la implicación de los factores genéticos en la etiología de la Esclerosis Múltiple procede de los estudios sobre gemelos, en los

que se describe una mayor posibilidad de desarrollar la enfermedad en los gemelos monocigóticos que en los dizigóticos (Spielman y Nathanson, 1982; Ebers y col., 1984).

Por otro lado, diversos estudios han ido dejando claro la asociación de la enfermedad con el sistema HLA, localizado en el brazo corto del cromosoma 6, e implicado en el control genético de los mecanismos inmunológicos. En concreto, es la asociación del antígeno DR2 (Dw2) con la susceptibilidad a padecer EM, la que se describe en la mayor parte de las poblaciones. Sin embargo, esta relación es variable, mostrándose más fuerte, por ejemplo, en el norte de Europa que en Estados Unidos (Batchelor y col., 1978, Miller y col., 1984; McDonald, 1984, entre otros). En otras poblaciones como la árabe no se ha encontrado asociación con dicho antígeno, sino con el DR4. Por otra parte, no se ha encontrado ningún tipo de asociación en las poblaciones japonesa e israelí (McDonald, 1986).

McDonald (1986) apunta una serie de conclusiones posibles sobre el conjunto de datos discordantes que aportan los distintos estudios: en primer lugar, la importancia del sistema HLA parece ser significativa, debido a su fuerte asociación con la Esclerosis Múltiple. En segundo lugar, la presencia del antígeno DR2 (Dw2) parece ser necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad. Ante esto, se apuntan varias posibilidades, como que sean varios los factores genéticos implicados, o que los factores ambientales interactúen con la predisponibilidad genética según las distintas regiones.

Por lo tanto, parece claro que el número y modo de actuación de los factores genéticos está aún por determinar, pero sí existen claras evidencias para creer que hay una implicación del control genético sobre los mecanismos inmunológicos en relación con la EM. Existen cuatro líneas de investigación que evidencian el funcionamiento atípico de estos mecanismos. En primer lugar, se sabe desde hace unos 20 años, que los pacientes con Esclerosis Múltiple presentan un incremento de anticuerpos del sarampión y virus relacionados, tanto en sangre como en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) (Adams et al., 1962; Haire et al., 1977, citados en McDonald, 1986). En segundo lugar, está comprobado que un 90% de los pacientes con EM presentan una anormal síntesis de inmunoglobulina G (IgG) en el Sistema Nervioso Central (Walsh y

Tourtelotte, 1983). En tercer lugar, los linfocitos T están presentes en el margen externo de la placa de esclerosis (Panitch y Francis, 1982, citado en McDonald, 1986) (Traugott, Reinherz y Raine, 1983). La última evidencia sobre el papel de los mecanismos inmunológicos, procede de los estudios sobre el número de “células supresoras y auxiliares” en sangre. Así por ejemplo, se ha observado que los linfocitos T supresores se ven reducidos durante las recidivas (Antel et al., 1978). Sin embargo, y a pesar de la función aparente de los procesos inmunológicos, todavía quedan muchas cuestiones sin responder, como cuáles son los mecanismos responsables de la remisión de una crisis, de la aparición de los brotes o de la desmielinización crónica progresiva. Las observaciones más recientes apuntan al papel de la gliosis en la patogenia de la enfermedad, estudiando en concreto, el papel de los astrocitos como causa primaria de la EM.

A pesar de que la causa de la Esclerosis Múltiple continúa siendo un tema controvertido y los mecanismos fisiopatológicos son objeto de especulaciones, los procesos patológicos estructurales sí se han descrito cuidadosamente. El proceso primario parece ser de naturaleza inflamatoria. Inicialmente, y en respuesta a algún estímulo

o inmunológico, leucocitos y macrófagos atraviesan la barrera hematocefálica produciendo una destrucción focal de la mielina, que no afecta a los axones, al menos en principio. La oligodendroglía (oligodendrocito es la célula que forma la mielina) desaparece y la microglía prolifera contribuyendo a la fagocitosis de la mielina, mientras que prolongaciones astrocitarias infiltran el área hasta provocar una cicatriz glial. A cada uno de estos focos de desmielinización, que con el tiempo puede ocupar cierto volumen y presentar diferentes grados de formación cicatricial, se le denomina “placa”. Aparecen como zonas grisáceas en la superficie de la sustancia blanca del sistema nervioso central y las coloraciones artificiales de la mielina las muestran como manchas blancas sobre fondo negro. La identificación de estas lesiones como rasgo distintivo de la enfermedad, ya fue realizada por Charcot en 1868, denominando al proceso “esclerose en plaque”.

Las placas se distribuyen al azar por la sustancia blanca medular y cerebral, aunque suelen situarse cerca de las vías del LCR. Frecuentemente se ven afectados los cordones posteriores cervicales, el nervio óptico, quiasma óptico, cuerpo caloso, sustancia blanca periventricular, tronco cerebral, suelo del cuarto ventrículo y vía piramidal. También, pueden aparecer placas en la sustancia gris, especialmente en las formaciones talámicas y en los límites cortico-subcorticales, aunque sin afectación de los cuerpos celulares.

Las lesiones pueden evolucionar en dos etapas. Una inicial o fase aguda de desmielinización, que podría ser en todo o en parte reversible, lo cual explicaría los períodos agudos seguidos de mejoría con regresión de los síntomas; y otra más tardía de esclerosis irreversible. El número y localización de las placas determinan los síntomas y signos clínicos, mientras que el intervalo de tiempo entre la aparición de lesiones nuevas marca la evolución del cuadro. Los estudios “post mortem” muestran la presencia de lesiones de antigüedad muy variable. Cada foco suele tener un diámetro inferior a 1,5 centímetros, pero también pueden confluir varios. Cabe observar una dilatación ventricular importante cuando el número de placas en la sustancia blanca cerebral es numeroso.

## **5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El inicio de la Esclerosis Múltiple se manifiesta por una serie de síntomas que dependen del número y localización de las placas, pudiendo presentarse de forma única o en combinaciones diferentes. En la mitad de las personas afectadas, las primeras manifestaciones son de debilidad o pérdida de control sobre las extremidades; en el 30% de los pacientes los síntomas son atribuibles a la afectación del nervio óptico, y en el 20% restante aparecen déficits sensoriales, temblores, epilepsia o vértigo.

Los trastornos visuales provocados por la neuritis óptica, suelen ser de inicio precoz e incluso en algunas series como la del Hospital Universitario de Bellvitge, son uno de los síntomas aislados de inicio más frecuente, junto a los derivados de la afectación de tronco cerebral (Arbizu, 1993). El paciente suele presentar fotofobia, dolor y disminución de la visión. La desmielinización del extremo del nervio óptico

provoca edema papilar. Cuando la lesión es retrobulbar, la única manifestación puede ser un escotoma central o paracentral. Posteriormente puede aparecer atrofia óptica. A pesar de que la neuritis óptica deba hacer pensar en el diagnóstico de EM, sólo el 20-30 % de los casos se deben a esta enfermedad.

Las lesiones troncoencefálicas, son frecuentes y de aparición también precoz: la diplopía suele deberse a la interrupción del trayecto del nervio oculomotor externo (VI par craneal). El vértigo. (5% de los casos) puede plantear problemas en el diagnóstico diferencial. El nistagmo (20-40%) es un signo frecuente, pero suele ser asintomático. La neuralgia del trigémino y la debilidad facial periférica se confunden a veces con un tic doloroso idiopático. La oftalmoplejia internuclear es una manifestación clásica de la EM, e indica afectación del fascículo longitudinal interno.

Los síntomas sensoriales, también pueden aparecer en fases tempranas de la enfermedad. Son indicativos de la desmielinización de los cordones posteriores de la médula y se manifiestan en forma de parestesias, disestesias y signo de Lhermitte. También se observa dificultad en la discriminación de la estimulación en dos puntos y reducción de la sensibilidad vibratoria y artrocinética.

La alteración de la vía corticoespinal da lugar a fatiga muscular, rigidez, espasticidad y paresia. Con frecuencia aparecen hiperreflexia, clonus y signo de Babinski. También pueden aparecer trastornos esfinterianos.

La ataxia cerebelosa, suele presentarse aproximadamente en el 50% de los pacientes, aunque no de forma precoz. Se caracteriza por trastornos del equilibrio, temblor intencional, disartria y titubeo. Estos síntomas son generalmente progresivos e incapacitantes.

En un elevado porcentaje de enfermos se observan alteraciones del estado de ánimo, como depresión, euforia y desinhibición.

Durante el comienzo o el curso clínico de la enfermedad pueden aparecer alteraciones paroxísticas o transitorias de duración breve. Las más frecuentes son: neuralgia del trigémino, crisis epilépticas, disartria, ataxia, diplopía, acinesia, prurito, pérdida de visión o fenómeno de Unthoff y signo de Lhermite. Este tipo de alteraciones

pueden mantenerse como clínica de comienzo durante bastante tiempo, sin que se presenten otros signos característicos de la enfermedad. Suelen desencadenarse por circunstancias tan variadas como un cambio de temperatura, determinados movimientos, ansiedad, etc. (Hernández, 1993).

## 6. EVOLUCIÓN CLÍNICA

La Esclerosis Múltiple se manifiesta, casi siempre, entre los 20 y los 40 años de edad. La aparición en personas menores de 10 años o mayores de 50 es poco frecuente, oscilando entre un 2% y un 5%. Cuando el comienzo de la enfermedad es tardío, después de los 40 años, el cuadro clínico suele caracterizarse por mielopatía progresiva con paresia espástica y solapamientos con otras enfermedades. Las formas de inicio precoz, por debajo de los 20 años, suelen ser de curso benigno, y su frecuencia oscila entre un 7% y un 28%.

La evolución más común de la enfermedad comprende recidivas o “brotos” y remisiones. En fases precoces, las remisiones son totales. Las recidivas en estadios más avanzados de la enfermedad no remiten del todo y contribuyen a la incapacidad progresiva del paciente. Suelen ser de instauración aguda, aunque a veces progresan a lo largo de días o semanas. En ocasiones, el paciente sólo experimenta síntomas durante un período de minutos u horas, probablemente debido a un retraso en la conducción de vías parcialmente desmielinizadas. Estos signos de carácter transitorio no se consideran brotes, excepto en el caso de que recurran durante días o semanas.

En algunos pacientes el cuadro evolutivo es bastante benigno, con escasos brotes y sin prácticamente incapacidad progresiva. En otros casos, la enfermedad puede mantenerse de forma subclínica, existiendo sólo unas cuantas lesiones cicatrizadas.

Koopmans y col., (1989) proponen una clasificación según el curso evolutivo de la Esclerosis Múltiple que comprende dos categorías:

*Remitente-Recurrente o Remitente-Recidivante:* aparición de varios brotes, con recuperación completa o secuelas mínimas. En los períodos entre brotes existe estabilización clínica.

*Progresiva*: se observa una progresión de más de seis meses en alguno de los síntomas, bien desde el comienzo de la enfermedad, tratándose entonces de una forma progresiva primaria, o a partir de formas clínicas remitentes-recurrentes, siendo en este caso del tipo remitente-progresiva o progresiva secundaria.

La severidad de la enfermedad, o grado de disfunción se suele determinar mediante la aplicación de la Escala del Estado de Disfunción Ampliada (EEDA) (Kurtzke, 1983). Esta prueba permite valorar el grado de afectación de diferentes sistemas funcionales (piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensorial, intestinal y urinario, visual, mental y otros) en una escala de 0 a 9 puntos. La puntuación global en la EEDA viene determinada por las puntuaciones parciales de cada uno de los sistemas evaluados. Las puntuaciones comprendidas entre 0 y 2,5 hacen referencia a un grado de disfunción mínimo donde ningún sistema funcional alcanza el grado de alteración moderada. A partir de una EEDA de 3,0 hasta 5,0 el grado de disfunción abarcaría desde niveles moderados hasta niveles relativamente graves. Los puntos 5,0 hasta el 9,5 se definen por las deficiencias en la deambulación.

## **7. TRATAMIENTO**

Todavía no existe un tratamiento que cure la enfermedad, pero sí para mejorar los síntomas de la enfermedad y algunos medicamentos que reducen el ataque de los leucocitos sobre la mielina.

En general el tratamiento de la EM tiene un doble objetivo. Por un lado detener la enfermedad y evitar que continúe su progresión y en segundo lugar intentar mejorar las lesiones del sistema nervioso. Para el primer objetivo, existen tratamientos parcialmente efectivos basados en la administración de interferon beta, acetato de Glatiramer y los inmunosupresores como la mitoxantrona, ciclofosfamida, metrotrexate o azatioprina, que consiguen en mayor o menor grado disminuir el número de brotes, con lo que se previenen parcialmente las secuelas que estos pueden dejar. Para la recuperación de las lesiones, las secuelas neurológicas y los efectos colaterales de la enfermedad o el tratamiento farmacológico, los pacientes hacen rehabilitación basada en fisioterapia, terapia ocupacional, reentrenamiento

cognitivo y terapia psicológica... Las secuelas de la enfermedad más destacadas, que requieren tratamientos sintomáticos, son: el dolor, la fatiga, la depresión, pérdida de fuerza, rigidez, estreñimiento, urgencia para orinar...Para el acortamiento de la duración de los brotes se emplean corticoides por vena.

Como hemos indicado previamente, se utilizan esteroides para combatir los episodios de agravación brusca o brotes, ya que son efectivos para disminuir la inflamación y el edema en las placas agudas. Actualmente, la opción principal es la inmunosupresión con beta-interferon (IFNB), con el objetivo de reducir el número de brotes y disminuir su intensidad. La aplicación de este medicamento, en pacientes con EM de determinadas características, se basa en la comprobación de efectos beneficiosos en dos grupos de pacientes remitentes-recidivantes a los que se aplicó 8 y 1,6 millones de unidades internacionales (MUI) en días alternos. Estos pacientes tenían una puntuación en la EEDA entre 0 y 5.5 y habían presentado al menos 2 brotes durante los 2 años anteriores al comienzo del estudio. La frecuencia de los brotes, evaluada a los dos años de comenzar el tratamiento, fue significativamente menor en los dos grupos de tratamiento con respecto al grupo al que se le administró una sustancia placebo, aunque se observaron mayores diferencias, tanto en la frecuencia como en la gravedad de las recidivas entre los pacientes a los que se les administraron 8 MUI y el grupo placebo, así como entre ambos grupos de tratamiento a favor del que recibió una dosis mayor (the IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993). Paralelamente, se realizaron Resonancias Magnéticas anuales a 327 pacientes del total, y a un grupo de 52 pacientes con una frecuencia de 6 semanas. Los resultados mostraron una reducción significativa de lesiones activas así como un menor número de lesiones de una aparición (Paty y col., 1993).

Parece por tanto, que aunque el IFNB no es la tan esperada cura a la Esclerosis Múltiple, tiene un efecto de disminución en la frecuencia y gravedad de los brotes, así como en la evolución y aparición de lesiones detectadas mediante RM.

## 8. REHABILITACIÓN PARA LAS PERSONAS QUE TIENEN EM:

La rehabilitación es diferente dependiendo del grado, la expresión, la gravedad y la progresión de los síntomas. La rehabilitación para la EM puede contribuir a conseguir lo siguiente:

- Recuperar funciones que son esenciales para las actividades cotidianas (su sigla en inglés es ADL).
- Ayudar al paciente a alcanzar la mayor independencia posible.
- Fomentar la participación de los familiares.
- Permitirle al paciente tomar las decisiones adecuadas con respecto a sus cuidados.
- Educar al paciente con respecto a la utilización de aparatos de resistencia (como bastones, abrazaderas o andadores).
- Establecer un programa de ejercicios adecuado que mejore la fuerza, la resistencia y el control de los músculos.
- Restablecer las habilidades de movimiento.
- Mejorar la capacidad de comunicación en los pacientes que tengan dificultades para hablar debido a debilidad o falta de coordinación en los músculos de la cara y de la lengua.
- Controlar la incontinencia de vejiga y el intestino.
- **Reentrenamiento cognoscitivo.**
- Adaptar el entorno en el hogar para aumentar la funcionalidad, la seguridad, la accesibilidad y la movilidad.

El pronóstico de la EM es tan variable como la enfermedad, pues cada caso es único. La parte positiva es que no es casi nunca una enfermedad mortal y no afecta a la esperanza de vida. En términos generales un 20% de los pacientes evoluciona de forma benigna (pocos brotes y secuelas mínimas), el 30% evoluciona con brotes y secuelas intermedias, y otro 30% evoluciona de forma progresiva con secuelas graves.

Este trabajo de investigación se enmarca dentro de la evaluación de déficits cognitivos en EM, en el siguiente capítulo los describimos con detalle.

### **CAPÍTULO 3: EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

En los últimos años hemos asistido a un interés creciente por la esclerosis múltiple (EM). Este hecho es comprensible al tratarse de un trastorno con una incidencia importante, que afecta a sujetos jóvenes y que se acompaña de unas consecuencias funcionales considerables. Aunque su estudio se inicia en el siglo pasado y a pesar del abundante número de investigaciones realizadas hasta el momento, todavía hoy permanecen abiertos interrogantes sobre su etiología, posibilidades terapéuticas, correlatos clinicopatológicos, etc.

La EM es un trastorno neurológico que afecta a la vaina de mielina, ocasionando la lesión e inflamación de la misma. La evolución más común de la enfermedad cursa con recaídas o brotes y remisiones (tipo remitente-recidivante), aunque también puede presentarse en formas progresivas (tipo progresivo primario o secundario) (Koopman et al., 1989). La gravedad o grado de disfunción se suele determinar mediante la aplicación de la Escala del Estado de Disfunción Ampliada (EEDA) (Kurtzke, 1983). Las puntuaciones globales entre 0 y 2,5 hacen referencia a un grado de disfunción mínimo. Entre 3,0 y 5,0 puntos, comprende un grado de disfunción que abarcaría desde niveles moderados a relativamente graves. Las puntuaciones entre 5,0 y 9,5 se definen, además, por las deficiencias en la deambulación.

En los últimos 20 años se ha producido un avance considerable en el conocimiento de las alteraciones neuropsicológicas en la esclerosis múltiple (EM). Sobre el 50% de las personas con EM desarrollan en algún grado disfunción cognitiva, es decir, problemas para pensar, razonar, concentrarse o recordar. Sólo entre el 5 y 10% desarrollan déficits cognitivos severos, que hacen muy difícil la vida diaria. Estos déficits pueden aparecer al principio de la enfermedad (incluso en ocasiones antes que los problemas físicos) o tras mucho tiempo de evolución. La enfermedad puede producir déficits cognitivos por dos vías: La vía directa, ya que la extensión de la desmielinización se relaciona con la severidad del daño cognitivo. La vía indirecta, ya que la fatiga, la ansiedad, la depresión que suelen acompañar a la enfermedad pueden producir los déficits cognitivos. Hay que destacar que la función cognitiva no es

unitaria. Esto que es evidente para un psicólogo, puede no serlo para el paciente, que puede pensar que sus problemas específicos de memoria afectan a su inteligencia general. Unas funciones cognitivas específicas pueden estar dañadas y otras intactas. Los principales déficits cognitivos encontrados en EM son: En velocidad del procesamiento de la información, funciones ejecutivas (planificación y priorización), razonamiento abstracto y resolución de problemas, problemas de concentración, de atención sostenida o fatiga y de atención dividida, problemas para encontrar una palabra (tenerla en la punta de la lengua) y problemas de memoria. Debemos subrayar que la lentitud en el procesamiento de la información y la fatiga, son dos síntomas que correlacionan positivamente con el abandono del trabajo y negativamente con la vuelta al mismo. Por supuesto, un paciente con EM puede presentar todos, algunos o ninguno de los problemas cognitivos citados. También debemos diferenciar los déficits cognitivos asociados a la enfermedad por vía directa o indirecta de los déficits cognitivos producidos como efectos secundarios de la medicación.

Aunque en las descripciones de la EM realizadas en el siglo pasado encontramos ya referencia a la existencia de un deterioro de las funciones cognitivas, el interés se centró durante mucho tiempo en los síntomas sensoriales y motores. Ahora bien, a partir de la década de los 80 tuvo lugar un progreso considerable sobre el conocimiento de los efectos que la EM provoca sobre las funciones superiores. No obstante, si revisamos los trabajos realizados en los últimos 20 años, comprobaremos que la investigación neuropsicológica en la EM se ha caracterizado por una variabilidad en los procedimientos utilizados para la evaluación, así como en la composición de las muestras de pacientes objeto de estudio. En este sentido, es frecuente la utilización de diferentes protocolos de evaluación, el empleo de distintas pruebas, no equivalentes, para medir las mismas funciones, así como la utilización de muestras ampliamente heterogéneas en cuanto a sus características clínicas (años de evolución, grado de disfunción y curso clínico). Teniendo en cuenta la dispersión existente y sus consecuencias, esto es, resultados contradictorios y de difícil comparación e interpretación de los mismos, presentamos a continuación un breve resumen de los datos disponibles sobre la naturaleza del deterioro cognitivo en la EM, pero antes es importante hacer algunas aclaraciones.

1. La EM es considerada de manera convencional una enfermedad que conlleva discapacidad física, pero no debemos olvidar que las funciones cognitivas pueden no escapar a los efectos de la enfermedad.
2. La presencia de las alteraciones neuropsicológicas en la EM es conocida desde el siglo pasado. Sin embargo, a pesar del número de publicaciones sobre el tema, estamos lejos de poder concluir cuáles son las funciones alteradas, las características de dicha alteración y su relación con las lesiones cerebrales que presentan estos pacientes.
3. En este capítulo se lleva a cabo una revisión de las aportaciones de las diversas investigaciones sobre el deterioro neuropsicológico en la EM, intentando resumir cuál es el estado actual de conocimiento sobre la afectación o no de las diferentes funciones.
4. Además, se recogen los resultados existentes sobre la relación de dicho deterioro con las variables clínicas más importantes de la enfermedad (años de evolución, curso y grado de afectación), así como las características, localización y evolución de las lesiones observadas en la resonancia magnética (RM).
5. Presentamos un resumen de los instrumentos mayoritariamente empleados para la evaluación neurocognitiva. Nos centraremos, posteriormente, en las diversas formas de abordar la evaluación neuropsicológica, empleo de protocolos amplios frente a técnicas de exploración breve, teniendo en cuenta sus ventajas y limitaciones en el campo de clínica y la investigación. Se señalan las tendencias actuales en el campo de la evaluación e intervención en la EM.

## **1. ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

### **1.1. Consideraciones previas**

Existen al menos tres razones por las que la información sobre los aspectos cognitivos de la EM debería estar disponible para los pacientes, familiares, cuidadores y profesionales:

1. Para garantizar una comprensión lo más completa posible de la enfermedad, de manera que todas las áreas de funcionamiento vulnerables puedan ser consideradas y supervisadas.
2. Para aumentar la conciencia del impacto de la disfunción cognitiva en la vida diaria.
3. Para facilitar la divulgación de estrategias compensatorias y opciones de tratamiento sobre la disfunción cognitiva, y evitar su progreso.

La Sociedad Británica de Medicina de Rehabilitación (The British Society of Rehabilitation Medicine) en su informe de 1993 “Working Party on Multiple Sclerosis”, establece una lista de 15 áreas de disfunción que producen discapacidad en EM, la disfunción cognitiva es la número 4, tras los problemas de locomoción, continencia y emocionales. Está claro que en la EM se producen problemas de actividad física o movimiento. El movimiento requiere un control cognitivo. Aunque a una persona normal, sin problemas motores, le parece que se mueve sin esfuerzo mental, es suficiente tener un problema físico temporal, como una pierna rota, para entender el papel de la mente en la planificación de las acciones. Si el problema físico es permanente, la demanda cognitiva de la acción es mayor y la fatiga también. Si hay deterioro cognitivo adjunto, entonces la posibilidad de solventar los problemas de movilidad es menor (problemas para juzgar distancias o tiempos, de orientación, para planificar, pobre “insight” de las propias limitaciones físicas e impulsividad...). Es decir, la disfunción cognitiva puede acelerar la discapacidad física (junto con la debilidad física y la espasticidad).

Otra característica particular de la disfunción cognitiva en la EM es su carácter individual e impredecible. Aunque algunas áreas de Sistema Nervioso Central son más susceptibles de mostrar placas (los nervios ópticos, la medula espinal, la sustancia blanca que rodea el sistema ventricular de ambos hemisferios), el patrón de desarrollo de las placas es aleatorio en cada paciente, lo que hace que el curso y expresión de la enfermedad sea impredecible. Los déficits cognitivos son el resultado de la patología, por lo tanto, también son impredecibles e individuales.

Una última consideración en la evaluación neuropsicológica de la EM, es que los tests de administración y puntuación estandarizada, donde se compara con un grupo control sano igualado en edad, exigen responder preguntas, escribir, dibujar, copiar... Algunos de los síntomas de la EM no son estrictamente cognitivos (como la fatiga o los déficits sensoriales y motores) pero pueden afectar la ejecución en las pruebas cognitivas, lo que debe ser tenido en cuenta. Existen consejos para la selección de tests en la evaluación de la EM (Peyser, Rao, LaRocca y Kaplan, 1990).

Los primeros informes con disfunciones cognitivas en EM son antiguos. En 1951, Canter comparó las puntuaciones de personas con diagnóstico reciente de EM en el test de Clasificación General de la Armada (the Army General Classification Test) con sus propios resultados cuatro años antes cuando eran soldados saludables. Observó un decremento en la puntuación. En 1986, Rao, publicaba el siguiente perfil cognitivo de la EM: preservación del lenguaje y de las habilidades sociales, pero con marcados problemas de “insight” y resolución de problemas. Es decir, los déficits cognitivos de las personas con EM pueden no ser apreciables en la conversación, esto es, son “un problema sumergido”. Para otros autores, el principal déficit en EM es la lentitud en la velocidad de procesamiento (Demmarre y col., 1999; De Sonneville y col., 2002; Archibald y col., 2004; DeLuca y col., 2004; Parmenter y col., 2007).

Desde la neuropsicología, se está intentando delimitar cuáles son las funciones cognitivas que se ven alteradas en la EM, las características de la alteración y su relación con las lesiones cerebrales que presentan estos pacientes. Dos tipos de investigaciones han caracterizado el estudio neuropsicológico de la EM. Por una parte, los estudios que buscan obtener un patrón general de afectación neuropsicológica

mediante la aplicación de una batería de pruebas más o menos amplia. En unos casos, se pretende la obtención de un perfil de afectaciones neuropsicológicas; en otros, un “screening” que permita evaluar de forma rápida y precisa a los pacientes y, en ocasiones, obtener correlaciones y predicciones sobre el papel de las distintas variables clínicas en el grado de afectación cognitiva. Por otra parte, estarían los estudios que se centran en funciones neuropsicológicas concretas y en el análisis detallado de los distintos componentes de las mismas. A este último grupo pertenece el presente trabajo. En este caso, se utilizan pruebas más específicas y, en ocasiones, diseñadas especialmente para el estudio de procesos concretos.

Dada la dispersión de los estudios en cuanto a funciones evaluadas, procedimientos y resultados, hemos creído conveniente realizar una presentación de los datos disponibles sobre el perfil de afectación neuropsicológica agrupándolos por funciones. En la medida en que los datos lo permitan se concretará el grado y modo de afectación, así como su relación con las variables clínicas más relevantes. En concreto, a los autores les interesa la relación del deterioro cognitivo con la discapacidad funcional y con las lesiones cerebrales subyacentes (Chiara valloti and DeLuca, 2008; Adonios DeSousa y col., 2002; Amato y col., 2006).

## **1.2. Perfil Neuropsicológico en Esclerosis Múltiple**

A continuación mostramos los principales resultados de la investigación sobre deterioro cognitivo en EM en las diferentes áreas psicológicas, una por una, excepto en el caso de los problemas con la función atencional y ejecutiva, donde los resultados son contradictorios (Drew y col., 2008; Trevethan, 2009); al ser nuestro objeto de estudio, serán descritos con mayor detalle en la parte empírica del presente trabajo de investigación.

### **- Capacidad intelectual**

Los pacientes con EM suelen presentar alteraciones en pruebas estandarizadas que valoran la capacidad intelectual (CI), como en la escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS, del inglés Wechsler Adults Intelligence Scale, y WAIS-R, Adults Intelligence Scale revised) –Rao y col., 1991-. En general, las diferencias con respecto a

los grupos controles se ponen de manifiesto tanto en el CI verbal como manipulativo (Olivares Pérez, 1996). No obstante, con respecto al CI verbal, sólo dos estudios, realizados con muestras de pacientes de ambos subtipos y con hasta 10 años de evolución pero con un grado de disfunción moderado, no encuentran diferencias a favor del grupo control (Klonoff y col., 1991; Litvan y col., 1988b). En cuanto al CI manipulativo se obtienen rendimientos peores en grupos de pacientes progresivos (Heaton y col., 1985). Por otra parte, en algunos estudios longitudinales se ha descrito un ligero declive en el coeficiente intelectual, con una mayor conservación del CI verbal a lo largo del tiempo.

#### **- Razonamiento abstracto/conceptual**

Por lo que respecta a tareas de resolución de problemas y razonamiento abstracto / conceptual (deducir una regla de categorización), como el test de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST, del inglés Wisconsin Card Sorting Test de Grant y Berg, 1948), el Test de Matrices Progresivas de Raven (1956), el test de categorías de la batería Halstead-Reitan ...la mayoría de los estudios observan rendimientos inferiores (menor número de categorías y más errores de perseveración) en el grupo de pacientes (Reitan, Reed y Dyken, 1971; Heaton, Nelson, Thompson, Burks y Franklin, 1985; Arneet y col., 1994; Beatty et al., 1995; Rao y col., 1991). La puntuación EDSS (Escala Ampliada de Discapacidad de Kurtzke) es un buen predictor del número de categorías realizadas (Beatty y col., 1990). Además del grado de disfunción, la duración de la enfermedad es un buen predictor del rendimiento en estas pruebas (Olivares Pérez, 1996).

Una habilidad de razonamiento pobre es frecuentemente el rasgo más destacado de la disfunción cognitiva en EM. Esto puede resultar en problemas de planificación e iniciación de acciones en diferentes escalas temporales (capacidad del paciente para seguir un tratamiento inmediato, hacer planes futuros...).

#### **- Lenguaje**

La presencia de alteraciones de lenguaje no es frecuente (Rao y col., 1991; Filippi y col., 1994), excepto cuando se trabaja con pacientes con una mayor

afectación, en los que aparecen descritos trastornos en denominación y comprensión en pruebas, como el test de denominación de Boston (BNT, del inglés Boston Naming Test, de Kaplan y col., 1983) y para la comprensión el Token Test de Benton y Hamsher, 1976. Por lo que respecta al estudio de la fluidez verbal ante consignas, la mayor parte de los trabajos describen un rendimiento inferior en el grupo de pacientes.

El Controlled Oral Word Association Test (COWAT) de Benton y Hamsher (1976), se incluye como una medida de fluidez verbal fonética y semántica, que es menor en pacientes con EM (Grigsby y col., 1994; Amato y col., 1995), aunque posiblemente su papel en la evaluación de la EM está más relacionado con la recuperación de información y con la lentitud en la velocidad de procesamiento (Olivares Pérez, 1996).

#### **- Memoria**

La memoria es una de las funciones neuropsicológicas más estudiadas (Litvan, Grafman y col., 1988; Calabrese, 2006). El recuerdo está más afectado que el reconocimiento, lo que hace que los pacientes con EM rindan mejor en una entrevista que en la vida diaria. Para Rao los déficits de memoria son secundarios a los déficits atencionales, como ya dijimos (Rao, 2004). Dentro de esta frecuente alteración neuropsicológica de la EM, no todas sus facetas se afectan por igual, así se ven frecuentemente implicadas la memoria a largo plazo y la memoria de trabajo, mientras que otros aspectos como el conocimiento semántico, almacenamiento, aprendizaje implícito, entre otros, parecen estar preservados. Rao (2004) opina que el trastorno de la memoria a largo plazo en EM deriva de una dificultad en “rescatar” la información, más que de un déficit en el almacenamiento. Por el contrario, otros autores (Deluca y col., 1994) opinan que la afectación de la memoria es consecuencia de la inadecuada adquisición o aprendizaje inicial. Examinando otros aspectos de la memoria, Beatty y Monson (1991) observaron que sus pacientes tenían mayor dificultad para recordar el orden temporal, que para el reconocimiento de los contenidos. Por lo que respecta a la memoria verbal a corto plazo, mediante la utilización de tareas como la repetición de dígitos, el paradigma de Sternberg y el paradigma de Brown-Peterson, la mayor parte de los trabajos revisados no encuentran diferencias entre pacientes y controles. No

obstante, algunos estudios describen rendimientos inferiores en pacientes progresivos. Otros grupos de investigación sugieren dificultades en el procesamiento de la información en el bucle fonológico (un subsistema de la memoria operativa). Es decir, la memoria de trabajo verbal, parece ser más susceptible en EM que la memoria de trabajo visuoespacial (Rao y col., 1993; Ruchkin y col., 1994).

En cuanto a la evaluación de la memoria verbal secundaria, suelen emplearse pruebas de “supraspan” tales como el test de aprendizaje auditivo-verbal (AVLT, del inglés Auditory verbal Learning Test), memoria lógica (WMS-III, del inglés Wechsler Memory Scale), o test de aprendizaje verbal de California (CVLT, California Verbal Learning Test); los resultados son consistentes con la presencia de alteración. El estudio de la memoria espacial cuenta con un reducido número de investigaciones. Generalmente, aquellos grupos que la incluyen en sus protocolos utilizan el test de recuerdo espacial 7/24 (SRT, del inglés Spatial Recall Test) o menos frecuentemente, tareas como el test de retención visual de Benton (VRT, del inglés Visual Retention Test) o el test de reproducción visual (WMS-R). Los resultados muestran rendimientos inferiores en algunas muestras de pacientes, mientras que en otras no se reflejan diferencias significativas (Olivares Pérez, 1996).

La relación del trastorno de memoria con otros índices de la enfermedad (tipo de EM, duración de la enfermedad, depresión, discapacidad física) da perfiles débiles. El trastorno de la memoria es uno de los déficits más constantes, siendo evidente en el 40-60% de los pacientes con EM (Rao y col., 1993). De ellos, el 40% presenta déficits ligeros, el 30% moderados y el 30% severos. En general los pacientes con formas progresivas de la enfermedad puntúan peor en los tests de memoria, que aquellos con forma remitente recurrente (Mahler, 1992); sin embargo otros estudios transversales han demostrado repetidamente, que el trastorno de memoria no sigue una clara distribución en función del patrón evolutivo de la EM (Rao y col., 1989a). Tampoco se ha visto una clara relación entre el grado de afectación de la memoria, con la discapacidad física, la duración de la clínica de la EM, ni con los niveles de depresión.

### **- Percepción y acción**

La percepción incluye el reconocimiento de caras, la determinación de ángulos visuales, de contornos, la integración visual... Las dificultades visuoperceptivas pueden llevar a problemas para conducir o recordar caras de los nuevos conocidos, entre otros.

Hasta hace poco tiempo, la inclusión en los protocolos de pruebas visuoperceptivas y visuoespaciales, como el test de reconocimiento facial (FRT del inglés Facial Recognition Test) de Benton y col., 1983; el juicio de orientación de líneas (JLOT del inglés Judgement Line Orientation Test), la discriminación visual de formas (VFDT del inglés Visual Form Discrimination Test) también de Benton y el test de organización visual (VOT del inglés Visual Organization Test) de Hooper (1958) –para evaluar integración visuoperceptiva-, no ha sido muy frecuente. En la mayoría de aquellos estudios que las incluyen se observan rendimientos inferiores en el grupo de pacientes. Sin embargo, existen algunos resultados contradictorios. Algunas áreas específicas de daño incluyen el reconocimiento de objetos y la discriminación visual. Es posible que los pacientes muestren problemas visuoespaciales en ausencia de otros déficits cognitivos, y que estos sean secundarios a la neuritis óptica (Rao, 2004). En realidad está por determinar si los problemas perceptivos son independientes o no del daño visual primario en EM.

Respecto a la acción, existen ciertas evidencias de desconexión callosa que provienen de estudios que utilizan las técnicas de escucha dicótica y taquistoscópicas. Utilizando otros procedimientos, se han descrito recientemente otros efectos de desconexión tales como la agrafia, apraxia y anomia táctil para la mano izquierda (Olivares Pérez, 1996).

### **- Motivación y emoción**

Por último, señalar que las alteraciones en el estado de ánimo son frecuentes en la EM (Jose Sa, 2008), siendo la depresión y la ansiedad las manifestaciones más comunes, a pesar de que los porcentajes de prevalencia varían considerablemente de unos estudios a otros. En este sentido, la tendencia actual es utilizar instrumentos que

permitan valorar el estado de ánimo con independencia de los síntomas físicos y cognitivos, ya que estos últimos dan lugar a puntuaciones sobrevaloradas en depresión. Parece evidente que la depresión puede afectar al rendimiento en tests cognitivos.

## 2. OBJETIVOS DE LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA Y TENDENCIAS ACTUALES

En cuanto a los “instrumentos utilizados para medir” estas alteraciones neuropsicológicas, no hay un acuerdo unánime sobre cual sería la batería de tests más adecuada en cada momento evolutivo de la enfermedad. Exponemos aquí la utilizada por Rao et al (1991) por el amplio espectro de aspectos que estudia:

Screening de demencia	Mini-Mental State (MMS)
Inteligencia verbal	Verbal IQ y subtest de Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS)
Memoria inmediata	Digit Span Brown-Peterson Interference Test
Memoria reciente	Buschke Verbal Selective Reminding Test Story Recall Test 7/24 Spatial Recall Test Controlled Oral Word Association Test (COWAT)
Memoria remota	Test del Presidente
Razonamiento Abstracto	Wisconsin Card Sorting Test Booklet Category Test Standard Rayan Progressive Matrices
Atención-Concentración	Simple versus two- Choice Reaction Time Stemberg Memory Scanning Task Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) Stroop Color/Word Interference Test
Lenguaje	Abbreviated Boston Naming Test Oral Comprehension
Percepción Visuoespacial	Hooper Visual Organization Test Judgment of Line Orientation Facial Recognition Visual Form Discrimination

Peyser y col., (1999) -citado por Rao (2004)- sugieren la siguiente batería neuropsicológica, que tiene la ventaja de poder aplicarse en dos horas, en lugar de las cinco o seis habituales, e incluye pruebas con validez y fiabilidad demostradas, que suministran datos cuantitativos y cualitativos, que presentan formas alternativas para uso repetido a través del tiempo, y no requieren agudeza visual, velocidad motora, o gran coordinación para su ejecución adecuada.

<b>Función cognitiva</b>	<b>Test Neuropsicológico</b>
Demencia global	Mini-Mental State Examination
Información y atención	Information subtest WAIS-R. Symbol Digit Modalities Tets, Auditory's A, Auditory Trials A, Paced Auditory Serial Addition Test, Modified Stroop Test.
Memoria	Logical memory WMS-R, California Verbal Learning Test, 7/24 Spatial Recall Test
Lenguaje	Abbreviated Boston Naming Test, Controlled Oral Word Association Test(COWAT),Abbreviated Token Test
Razonamiento Abstracto	Wisconsin Card Sorting Test Comprehension subset WAIS-R Standard Raven Progressive Matrices
Función Visuoespacial	Abbreviated Hooper Visual Organization Test, Modified Block Design subtest WAIS-R
Nota: WAIS-R =	Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised
Nota: WMS-R =	Wechsler Memory Scale-Revised

### 2.1. Baterías amplias versus baterías breves

Parece claro que el mayor conocimiento disponible en la actualidad sobre la prevalencia de los déficit cognitivos en los pacientes con EM se debe a la utilización de baterías informales, esto es, protocolos de evaluación compuestos por un amplio número de pruebas neuropsicológicas construidas según los objetivos de la investigación. No obstante, la finalidad de una exploración neuropsicológica puede ser diversa y, en este sentido, existen diferentes formas de abordar el estudio neuropsicológico de la EM. La realización de evaluaciones exhaustivas, tanto con fines clínicos como de investigación, ofrece claras ventajas. En el caso de su empleo con fines clínicos nos proporcionan una valoración detallada de todas las funciones y, por tanto, las bases para definir el perfil neuropsicológico de un determinado paciente, para, en consecuencia, intervenir en aspectos tales como la orientación y competencia

laboral, planificación de la rehabilitación, etc. En el caso de su aplicación con fines de investigación amplían nuestro conocimiento sobre las características del perfil neuropsicológico de una determinada muestra de pacientes. Sin embargo, en los últimos años, algunos de los principales grupos de investigación utilizan estas baterías con el objeto de obtener una selección de aquellas pruebas más sensibles, que les permitan identificar las alteraciones neuropsicológicas presentes en los pacientes con EM. Ello se debe, fundamentalmente, al elevado coste económico y de tiempo que conlleva el empleo de baterías amplias, cuya administración completa, la mayor parte de las veces, representa entre cinco y siete horas.

La obtención de instrumentos de evaluación breve, por tanto, supone seleccionar del total de pruebas que componen un protocolo exhaustivo aquellos subtests más sensibles y específicos, de manera que pueda disponerse de un conjunto de pruebas administrables en un breve período de tiempo, reduciendo costes, pero sin perder la eficacia diagnóstica. Su utilidad abarca tanto el campo clínico como de investigación básica. En el desarrollo de la clínica habitual, pueden emplearse como método inicial de identificación de los déficits y servir para determinar la conveniencia o no de llevar a cabo una exploración más exhaustiva. Además, en la medida que sean capaces de predecir con un alto grado de eficacia el nivel de disfunción neurológica y el deterioro que afecte al normal desenvolvimiento en las actividades de la vida diaria, su utilidad clínica se verá incrementada. Por otra parte, dado que el deterioro cognitivo no es un hecho generalizado en los pacientes con EM, no es rentable someter a todos los pacientes a evaluaciones repetidas de carácter exhaustivo. En este sentido, los procedimientos de evaluación breve pueden ser un método eficaz para controlar la evolución de los déficits, tanto negativa como positiva, en un gran número de pacientes; por lo tanto, tendrían una gran aplicabilidad en el campo del seguimiento y tratamiento de la enfermedad. La batería repetible breve de test neuropsicológicos para EM o BRB-N (The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests for MS en inglés), es sensible al daño cognitivo temprano y se puede administrar en media hora. Su especificidad en EM es del 94% y su sensibilidad del 71% (Rao, 2004), aunque otros autores sugieren que no sirve para monitorizar la respuesta terapéutica y que no detecta bien los déficits de memoria (Dent y col., 2000). La batería consta de las

siguientes cinco pruebas: Buschke Selective Reminder Test (Buschke SRT); 10/36 Spatial recall Test (10/36 SRT); Paced Auditory Serial addition task (PASAT); Symbol Digit Modalities TEST (SDMT) y Controlled Oral Word Association Test (COWAT). Baso et al., (1996) presentan otra batería breve para EM, mientras que Beatty (1999) – citados por Rao, 2004- revisa las pruebas usadas en evaluación cognitiva en EM y presenta una batería de dos horas de duración pero que mide una gran amplitud de funciones, considerando criterios como la habilidad física de los pacientes, la capacidad de los centros de administración de tests, el control de los efectos de la práctica, la separación de tests para velocidad y exactitud, el control de los efectos de la fatiga y el control de los efectos culturales.

La utilización de este método de evaluación breve no está exenta de riesgos. Por un lado, es frecuente la obtención de porcentajes altos de falsos negativos, esto es, pacientes que, aún presentando déficit cognitivos, son calificados como normales porque rinden bien en el conjunto de pruebas seleccionadas. Por otra parte, suele criticarse la falta de relación de estos instrumentos de evaluación con el nivel de incapacidad funcional. Algunos autores atribuyen estos riesgos al hecho de que estos instrumentos están basados en una selección de pruebas que no abarcan el espectro de funciones cognitivas suficiente como para detectar la presencia de alteraciones, y proponen selecciones más amplias que, aunque suponen un consumo de tiempo mayor, ganan en sensibilidad, como el caso de Beatty (1999). Por último destacar la creación de MSFC, the Multiple Sclerosis Functional Composite, por Cohen y col. (2000). Es una escala con gran fiabilidad y sensibilidad, con tres componentes (paseo de 25 pasos cronometrado, el test de la función del brazo de 9 hoyos y el PASAT). Presenta algunas ventajas frente a EDSS, al ser un diseño multidimensional que mide aspectos físicos y cognitivos, tiene gran validez predictiva, protocolos estandarizados y una puntuación continua en el tiempo (es sensible a los cambios).

Versiones más recientes de baterías breves para la evaluación cognitiva son ANAM (Automated Neuropsychological Assessment Metrics de Wiken (2003)) y MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis de Benedict y col. (2004, 2007)).

## **2.2. Conclusiones sobre el protocolo de evaluación**

En el campo de la investigación, el disponer de instrumentos breves y eficaces para la detección de los déficit cognitivos presentes en la EM facilita los estudios con muestras amplias en los que la relación eficacia/tiempo cobra gran importancia. En la actualidad, su empleo está siendo recomendado por grupos de amplia tradición en el estudio de la EM. Ahora bien, creemos que este tipo de instrumentos deben utilizarse con precaución. Su obtención se ha realizado a partir del estudio de muestras de pacientes diferentes entre sí y generalmente heterogéneas en su composición.

Por otro lado, su empleo en el campo de la investigación no es posible cuando se intenta profundizar en las características de los déficits cognitivos (como es nuestro caso), en su naturaleza o en la relación entre diferentes esferas de disfunción. En estos casos es imprescindible acudir a protocolos de examen amplios y diseñados con fines específicos. De hecho, nuestro conocimiento sobre la presencia de las alteraciones cognitivas procede de investigaciones en las que se utilizan generalmente amplios protocolos de examen. Sin embargo, en la actualidad, existe un interés por obtener instrumentos de evaluación que combinen la eficacia diagnóstica, la utilidad clínica y la brevedad. No cabe duda de que se está progresando en esta línea, sin embargo, aún permanecen cuestiones sin resolver. Por otra parte, cada vez cobra mayor importancia la evaluación de funciones que predigan el deterioro que afecta al desarrollo de las actividades cotidianas, ya sean laborales o domésticas. En este sentido, una evaluación completa es de valiosa utilidad en aquellos pacientes en los que se planteen propósitos tales como el establecimiento de la competencia laboral, la orientación vocacional, y/o planificación de la rehabilitación. Si bien el campo de la evaluación neuropsicológica en la EM ha experimentado un auge importante en los últimos años, la intervención neuropsicológica está mucho menos desarrollada y resultan necesarias investigaciones futuras que estudien los efectos del tratamiento neuropsicológico. En este sentido, dado que la EM afecta a adultos jóvenes que se encuentran en momentos muy importantes de su vida (el inicio de estudios superiores, un trabajo, establecimiento de una familia, etc.) y que la enfermedad puede tener un impacto físico, neuropsicológico, emocional y social importante, únicamente trabajando desde una perspectiva multidisciplinar podrá ofrecerse una intervención terapéutica adecuada.

Un ejemplo de programa de rehabilitación cognitiva informatizada en EM se puede encontrar en Vendrell y col. (2003) o en Plohmann y col. (1998), en la mayoría de ellos el énfasis se centra en la rehabilitación atencional, ya que se piensa que tendrá implicaciones para los restantes sistemas cognitivos.

### **3. DETERIORO COGNITIVO Y VARIABLES CLÍNICAS EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC), de etiología desconocida y patogenia autoinmune. Se caracteriza por la destrucción de la mielina, el fallo en su reparación y por un grado variable de lesión axonal. A pesar de las nuevas técnicas de neuroimagen, hoy por hoy, el diagnóstico sigue basándose en criterios clínicos, que demuestran una diseminación espacial y temporal de las lesiones. El principal “instrumento” para la evaluación clínica de los pacientes es la Escala Ampliada de Discapacidad de Kurtzke o EDSS, que se basa en el análisis combinado de 8 sistemas funcionales, de los cuales, sólo uno, hace referencia a las funciones cognitivas. Ya Charcot apreció que los enfermos de EM acababan padeciendo una severa afectación de la memoria, pero es este un aspecto no suficientemente valorado hasta la actualidad, en que se está intentando tipificar el trastorno cognitivo, con baterías de pruebas neuropsicológicas suficientemente sensibles. Igualmente se están buscando correlaciones entre el grado de deterioro cognitivo y distintos parámetros de laboratorio como pueden ser las lesiones en Resonancia Magnética, las latencias y amplitudes del potencial P300, el “mapeo” electroencefalográfico, etc.

Existe una discrepancia entre la discapacidad, medida por la EDSS y los hallazgos en Resonancia Magnética (RM), que detectaban de forma preferente la inflamación y la desmielinización, así como la ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE). A medida que se han ido introduciendo marcadores de daño axonal (atrofia cerebral, tamaño del III ventrículo, diámetro de la médula cervical...) ha ido mejorando la correlación entre el grado de discapacidad y la neuroimagen. Sin embargo, es en la actualidad, con las técnicas de transferencia de magnetización y de espectroscopia por RM, con las que se aprecia patología axonal en áreas de sustancia blanca de apariencia normal, cuando se está viendo que la extensión de las lesiones tiene una buena

correlación con el grado de deterioro intelectual (Benedict y col., 2004). Así como entre el deterioro cognitivo y las medidas de atrofia cerebral (Christodolou y col., 2003) y de integridad axonal (Pan y col., 2001; Rovaris y col., 2002)

Si bien es un hecho poco frecuente el que una EM debute como un deterioro cognitivo, éste es un aspecto muy prevalente en la enfermedad, con cifras de prevalencia de alrededor del 50%, y algo más bajas en aquellos trabajos que recogen series poblacionales, y no exclusivamente hospitalarias. Clásicamente se asociaba el deterioro cognitivo de la EM con enfermedad de larga evolución; hoy se sabe (Pelosi y col., 1997) que ya está presente en fases precoces: sobre todo la alteración de la memoria de trabajo y del tiempo de reacción, incluso con formas monosintomáticas de la enfermedad. Amato y col., (1995), estudiando pacientes de corta evolución y con bajo nivel de discapacidad física, observan que estos tienen alteraciones en la memoria verbal y en el razonamiento abstracto, y que, por lo tanto, es imposible predecir el estatus mental en base al curso, tipo, duración, fatiga o grado de discapacidad física de la enfermedad (Wachowius, 2005).

Clásicamente se ha definido como un deterioro cognitivo de tipo subcortical, si bien se pueden afectar de forma selectiva áreas específicas, como la memoria, el procesamiento abstracto, la velocidad de procesamiento de información, la atención...

Son antiguos los intentos de correlacionar los distintos aspectos del deterioro cognitivo en la EM y su intensidad, con otras características de la enfermedad, como son el tiempo de evolución, la forma evolutiva de la misma, la incapacidad física, la extensión y localización de las lesiones en RM. No parece haber una clara relación entre la función cognitiva y el tiempo de evolución de la enfermedad, ni con el tipo de perfil evolutivo. La carga lesional por RM se correlaciona menos con las medidas de deterioro cognitivo, que los aspectos puramente físicos de la clínica (Rao et al, 1989b). La presencia y el grado de deterioro cognitivo asociado a la EM es relativamente independiente de la duración de la enfermedad, curso clínico y discapacidad física (Ficher y col., 1994). Ningún factor demográfico ni de curso clínico de la enfermedad es un factor determinante del deterioro cognitivo en la EM (Beatty y col., 1990).

Los resultados de los estudios sobre correlación entre RM y afectación neuropsicológica (Rao y col., 1989b) apuntan hacia una notable correlación entre la severidad de la patología cerebral, ratificada por RM y la afectación cognitiva. En un reciente estudio (Camp y col., 1999) se siguen pacientes con formas crónicas, primaria y transicional progresivas, y se aprecia que puntúan peor que los controles; sin embargo hay una pobre correlación de este déficit con los parámetros de RM, carga lesional y volumen cerebral.

Según Rovaris y col. (1998), la extensión del daño cerebral se relaciona con el grado de deterioro cognitivo. También sugiere que la severidad del proceso patológico en lesiones y en sustancia blanca de apariencia normal es importante, mientras que la contribución de lesiones en localizaciones específicas parece menos relevante, aunque está presente. No encontraron correlación entre la carga lesional y la discapacidad física (EDSS). Se sabe que lesiones en localizaciones estratégicas pueden provocar disfunciones cognitivas severas en ausencia de excesiva carga lesional, pero no se apreciaron diferencias significativas en la carga lesional en T1 entre pacientes con y sin deterioro cognitivo. Si se ha visto correlación significativa entre pacientes con deterioro cognitivo y deterioro cognitivo frontal, con la carga lesional total en MTI (Imagen por Transferencia de magnetización) y MTR, por su valoración de la sustancia blanca de apariencia normal; esto se traduce en la detección de amplias áreas de sustancia blanca, que lleva a la desconexión de las distintas zonas corticales, Maurelli y col. (1992) aprecian que los déficits cognitivos más severos se aprecian en pacientes con lesiones periventriculares extensas en RM.

Foong y col. (1997) no consiguen correlacionar las alteraciones cognitivas propias de la afectación del lóbulo frontal con la carga lesional por RM de los lóbulos frontales. En el trabajo de Honing y col. (1992) se aprecia una correlación entre los pacientes con deterioro cognitivo, y las latencias, más prolongadas, del potencial P300. Esta latencia se relaciona también con la presencia de lesiones cerebrales por RM. Sin embargo la correlación con la EDSS es muy débil, ya que esta expresa en mayor medida el daño medular que el cerebral.

Hasta la fecha, las medidas de deterioro cognitivo han sido excepcionalmente incluidas en los grandes ensayos clínicos multicéntricos. El primer ensayo que incluyó medidas neuropsicológicas fue el fase III, doble ciego, controlado con placebo de Ciclosporina en 1990 (Foong y col., 1997). Con posterioridad se han incluido este tipo de parámetros en otros ensayos tanto de tratamientos patogénicos de la enfermedad, como de tratamientos sintomáticos. Es esta una medida que se va afianzando en la actualidad, con tendencia creciente a incluir medidas neuropsicológicas en grandes ensayos clínicos, dentro de los objetivos primarios de los mismos, pues en muchos aspectos, estas medidas se aproximan al ideal de un parámetro a valorar en un ensayo clínico; son sensibles, pues detectan cambios en fases precoces. Son válidos, al relacionarse con la extensión del proceso patológico por RM y producir un impacto en la calidad de vida de los pacientes. Son multidimensionales, pues estas medidas no se correlacionan con la discapacidad física, dando información sobre una visión independiente de la enfermedad. Son ampliamente aplicables, pues muchos test son independientes de la función física, por lo que son realizables en muchos pacientes. Son fáciles de realizar, algunos incluso automáticos, y por último, son baratos.

En definitiva, el deterioro cognitivo en la EM es un hecho frecuente, presente desde fases precoces de la enfermedad, con una escasa correlación con la discapacidad física, el tiempo de evolución y con el tipo evolutivo, pero con una buena relación con la extensión del proceso patológico, que cada vez somos capaces de detectar en mayor medida con las nuevas técnicas de RM. Con todo ello, la aceptación y generalización de los test neuropsicológicos adecuados para su justa valoración, convertirán a las medidas de deterioro cognitivo en uno de los parámetros fundamentales a valorar en los grandes ensayos clínicos como objetivos primarios, pues un buen tratamiento deberá ser capaz de mejorar (o frenar), no solo el deterioro físico, sino también el cognitivo.

#### **4. CONCLUSIONES**

La extensión de los déficits cognitivos se relaciona con la presencia de daño cognitivo actual. A partir de esta premisa, los déficits cognitivos aumentan con el grado de discapacidad física, el curso de la enfermedad y el aumento de edad (Rao, 2004).

Esta correlación no ocurre en pacientes intactos desde el punto de vista cognitivo. El daño cognitivo también correlaciona con las actividades sociales y laborales al margen de la discapacidad física.

La correlación entre el daño cognitivo y la patología cerebral es más compleja. En general, la atrofia cerebral (en el córtex, cuerpo caloso, ventrículos, cerebelo, cerebro medio) puede ser un marcador del progreso de la enfermedad. La principal evidencia relaciona el alargamiento ventricular con la disfunción cognitiva, pero no se sabe si esto se debe a la edad (es una atrofia cerebral temprana y propia de la edad) o el progreso de la enfermedad. En algunos casos, el tamaño de la lesión total correlaciona con los problemas de memoria y razonamiento abstracto. El tamaño del cuerpo caloso con los problemas de velocidad de procesamiento y atencionales. Pero los resultados son conflictivos (Rao, 1989; 2004).

Las modernas técnicas de imagen cerebral muestran que hay una correlación significativa entre el daño cerebral microscópico en tejido cerebral de apariencia normal y el daño cognitivo. Lo que podría explicar lo conflictivo de los resultados sobre las correlaciones entre lesión y cognición. Esto sugiere también que los tratamientos farmacológicos efectivos para la patología cerebral deberían mejorar los déficits cognitivos. Podría ser el caso de los agentes inmunomodulantes (IMAS)-Rao, 2004-.

En resumen, el perfil general de alteraciones neuropsicológicas en la EM se caracteriza por la clara existencia de alteraciones en la memoria, el razonamiento y en la velocidad de procesamiento, aunque falte precisar la naturaleza del déficit. También se observan alteraciones, aunque con menor frecuencia o mayor grado de controversia, en la atención, memoria operativa, funciones visuoespaciales y visuoperceptivas, capacidad intelectual, estado de ánimo y en la eficacia en el transfer interhemisférico. Por último, son poco frecuentes los problemas de denominación y comprensión.

Es importante utilizar protocolos de evaluación cognitiva para profundizar en el conocimiento de déficits específicos (atencionales por ejemplo), lo que obliga a que tengan una duración intermedia (ni breve ni amplia). Las baterías amplias nos han permitido conocer el perfil cognitivo general de la EM, pero con resultados contradictorios en diversas áreas cognitivas, como la atención o la memoria. Respecto

a la revisión de estudios previos sobre daño atencional en EM, nos ocupamos de ella en la parte empírica de esta tesis, en el capítulo 7. En la actualidad se emplean más las baterías breves, con sus ventajas e inconvenientes. Sin embargo, en el campo de la atención aún no se ha encontrado la prueba discriminativa y sensible que pueda incorporarse a una batería breve para que la conclusión sobre la presencia o ausencia de problemas atencionales en un paciente con EM sea fiable.



## **CAPÍTULO 4: REHABILITACIÓN COGNITIVA.<sup>2</sup>**

### **1. DEFINICIÓN DE TERAPIA DE REHABILITACIÓN COGNITIVA**

Al igual que ocurre en otros campos de conocimiento, en el vocabulario relacionado con rehabilitación cognitiva se incluyen un gran conjunto de términos. Algunos profesionales consideran que etiquetas como rehabilitación cognitiva, terapia cognitiva, neuroentrenamiento o reentrenamiento cognitivo se refieren a conceptos similares. A lo largo de esta tesis, aludimos a esas modalidades terapéuticas como Terapia de Rehabilitación Cognitiva (TRC en adelante).

La mejor forma de avanzar en la comprensión de la TRC y delimitar su objeto de estudio, es observar cómo la definen los expertos en el campo.

Parenté y Herrman (1996) se refieren a la TRC de la siguiente manera: “Lo que nosotros llamamos cognición es un conjunto complejo de habilidades mentales que incluyen la atención, la percepción, la comprensión, el aprendizaje, el recuerdo, la resolución de problemas, el razonamiento, etc. Estos atributos mentales nos permiten entender nuestro mundo y funcionar dentro de él. Después de una lesión cerebral, las personas suelen perder alguna de esas capacidades. La rehabilitación cognitiva es el arte y la ciencia de restaurar esos procesos mentales después de una lesión cerebral” (tomado de Villoria, 2007).

De especial relevancia es la apreciación de McLellan (1991), quien apuntó que la rehabilitación es un proceso interactivo de dos vías. De esta manera, define la rehabilitación como “un proceso por el que las personas con discapacidad por enfermedad o lesión trabajan conjuntamente con una plantilla de profesionales, parientes y miembros de la comunidad para alcanzar su bienestar físico, psicológico, social y vocacional”.

---

<sup>2</sup> NOTA: Este capítulo está basado en el proyecto docente del profesor Emiliano Villoria (2007), siendo un resumen extenso de sus consideraciones teóricas sobre la rehabilitación cognitiva más un apartado específico sobre rehabilitación cognitiva en EM. Su revisión del tema es la más completa en la actualidad, tanto a nivel teórico como empírico, de un tópico (La rehabilitación cognitiva) donde la información se encontraba muy fragmentada.

Se puede considerar que una de las definiciones más aceptada de TRC fue publicada en el American Congress of Rehabilitation Medicine, Brain Injury Special Interest Group (ACRM-ISIG) (Bergquist y Malec, 1997):

Los servicios están dirigidos a alcanzar cambios funcionales mediante:

- El refuerzo, el fortalecimiento o la restauración de los patrones de conducta aprendidos previamente.
- El establecimiento de nuevos patrones de actividad cognitiva mediante mecanismos cognitivos compensatorios.

Cicerone (1999) –citado por Villoria, 2007- añade dos maneras adicionales mediante las que los servicios que practican la TRC pueden alcanzar sus objetivos: (1) a través del establecimiento de patrones de actividad, mediante mecanismos compensatorios externos tales como el apoyo y estructuración del entorno; y (2) dirigiendo los esfuerzos para permitir a las personas que se adapten a su discapacidad cognitiva, incluso aunque no sea posible modificar su funcionalidad cognitiva para mejorar la calidad de sus vidas.

Según Villoria (2007), a partir de esta breve revisión de definiciones de TRC se puede concluir que la mayor parte de ellas enfatizan la capacidad de la persona para mejorar su funcionamiento en el mundo real después de haber experimentado algún problema cognitivo causado, generalmente, por algún tipo de daño cerebral. Ninguna definición es exhaustiva y totalmente precisa por sí misma, pero aún así, consideramos que cualquier definición de TRC debe incluir algunos elementos esenciales. Por ejemplo, el énfasis en los resultados a nivel funcional y la variedad de métodos que la caracterizan, incluyendo métodos dirigidos tanto a restaurar como a compensar la función deteriorada.

## **2. ENFOQUES Y ESTRATEGIAS**

Uno de los primeros intentos de sistematizar los diferentes paradigmas o modos de tratamiento para las personas con daño cerebral fue propuesto por Powell (1981) que identificó al menos 6 maneras de abordar la rehabilitación del funcionamiento cognitivo:

1. Estrategia de no intervención (dejar a la naturaleza seguir su curso).
2. Paradigma protésico, mediante el cual se ayuda a los pacientes a hacer un uso más eficaz de las prótesis.
3. Estimulación y práctica, que es probablemente la técnica de tratamiento más utilizada, a pesar de la ausencia de pruebas concluyentes sobre su efectividad.
4. Paradigma de maximización en que los terapeutas intentan maximizar la extensión, la velocidad y el nivel de aprendizaje mediante procedimientos como el refuerzo positivo y el feedback.
5. Terapia de función cerebral o estimulación dirigida, que pretende enfocar o dirigir tareas en ciertas regiones del cerebro para incrementar su actividad o restablecer funciones en nuevas áreas.
6. Tratamientos, médicos, bioquímicos y quirúrgicos que a veces pueden combinarse con otros tratamientos terapéuticos.

Parenté y Herrman (1996) (tomado de Villoria, 2007) establecieron una clasificación muy parecida especificando 8 modalidades en rehabilitación cognitiva:

1. Terapia de estimulación no dirigida o práctica. Se basa en la idea de que el funcionamiento cognitivo puede mejorarse estimulando el sistema cognitivo de forma general. Asume la idea de que una función cognitiva sería como un “músculo mental”, y que ejercitarlo en una tarea lo reforzaría para ser usado en otras tareas (Powell, 1981). Este tipo de intervención se lleva a cabo normalmente con ejercicios de papel y lápiz (más recientemente con soporte informático) requiriéndose el uso de una o más habilidades mentales.
2. Entrenamiento de procesos, estimulación directa o dirigida. Es similar al método anterior pero se centra en áreas cognitivas específicas. Desde esta perspectiva resulta imprescindible una evaluación inicial adecuada que ofrezca una descripción detallada de las funciones o habilidades perdidas, de tal forma que los programas de tratamiento puedan ser diseñados para que demanden el uso de los procesos deteriorados (Bracy, 1986).
3. Entrenamiento en estrategias. Consiste en enseñar estrategias cognitivas y “disposiciones mentales” que sean aplicables en una amplia variedad de

contextos. Por ejemplo: estrategias para resolver problemas, para recordar información o para conversar.

4. Nutrición y tratamiento farmacológico. Consiste en la utilización de sustancias o medicamentos que mejoren la cognición al corregir algún desequilibrio químico que produce el déficit.
5. Ayudas externas. El objetivo es la reorganización funcional o adaptación a la discapacidad más que restaurar el funcionamiento cognitivo.
6. Mejora de la salud física y emocional y del funcionamiento social. Desde ésta perspectiva el objetivo es el estilo de vida de la persona. Es decir se interviene sobre variables externas al sistema cognitivo pero que pueden afectar a su funcionamiento.
7. Procedimientos operantes. Se trata de utilizar los principios del aprendizaje para tratar de incrementar la probabilidad de determinadas respuestas.
8. Métodos quirúrgicos. Consiste en la sustitución física del tejido cerebral dañado.

Wilson (1997) –citado en Villoria, 2007- identificó 4 enfoques generales en la puesta en marcha de programas de rehabilitación cognitiva en Europa, Estados Unidos y Australia:

1. El enfoque del reentrenamiento cognitivo a través de ejercicios. El supuesto en el que se basa este enfoque es que es posible remediar los déficits cognitivos mediante la práctica, la estimulación y los ejercicios.
2. Los enfoques basados en la neuropsicología cognitiva. Estos enfoques utilizan un modelo cognitivo para identificar el déficit específico de un determinado paciente. La idea es que una vez identificado el déficit podrá ser tratado más fácilmente.
3. Los enfoques combinados: modificación de conducta, psicología cognitiva y neuropsicología. Combina las ideas de los enfoques anteriores haciendo hincapié en los procedimientos operantes para la modificación de conductas.
4. El enfoque holístico. La idea de este enfoque es que no se deben separar los aspectos cognitivos, psiquiátricos y funcionales de los emocionales. Estos

programas normalmente incluyen una serie de etapas para que el cliente se dé cuenta de sus limitaciones, las acepte y las entienda.

Por último, se listan algunas de las intervenciones más comunes en rehabilitación cognitiva (Villoria, 2007): Ejercicios cognitivos o académicos. Entrenamiento asistido por ordenador. Entrenamiento en estrategias compensatorias. Ayudas externas. Entrenamiento en habilidades comunicativas. Modificación de conducta. Farmacoterapia. Ejercicio físico, fisioterapia, entrenamiento aeróbico. Musicoterapia. Nutrición, Espiritualidad. Terapias alternativas o no tradicionales.

A pesar de esta gran variedad de enfoques, técnicas y contextos en los que se desarrolla la rehabilitación cognitiva, hay una distinción de gran valor sobre los modos de conceptualizar el proceso de rehabilitación: La realizada entre los conceptos de restauración y compensación (Villoria, 2007).

### **Enfoque restaurador**

El enfoque restaurador en TRC está focalizado en la rehabilitación del deterioro que subyace a un problema cognitivo. Con frecuencia, está basado en el uso de ejercicios repetitivos dirigidos a la puesta en funcionamiento de procesos cognitivos específicos con el objetivo de promover nuevas conexiones neuronales y, por tanto, la recuperación funcional. Desde este enfoque se asume la capacidad del cerebro humano para auto-repararse mediante el establecimiento de nuevas conexiones sinápticas o por el crecimiento de las ya existentes.

En términos funcionales, el enfoque restaurador se centra en la rehabilitación de subcomponentes específicos de la ejecución ocupacional (cómo lo son los procesos cognitivos). Se asume que el éxito en la mejora de un subcomponente conducirá a una mayor funcionalidad en aquel aspecto de la vida diaria que requiera la puesta en marcha de ese subcomponente (Villoria, 2007).

Un problema adicional que afecta a las investigaciones sobre la efectividad de los programas restauradores es la posible interacción de la propia intervención con el proceso de recuperación espontánea. La recuperación espontánea se refiere a las mejoras en las funciones neuro-psicológicas que suelen ocurrir de manera natural después de un daño cerebral. En ausencia de tratamiento es probable observar un

patrón esperado de mejora, que podría tener su origen en la resolución y la absorción de hematomas, la normalización del flujo sanguíneo o la vuelta al equilibrio neuroquímico y electrolítico. La ventana temporal de recuperación espontánea es muy variable entre pacientes y, en términos generales, las mejoras más significativas suelen ocurrir de los 3 a los 18 meses, y el límite se sitúa en los 2 ó 3 años.

### **Enfoque compensatorio**

El enfoque compensatorio promueve la adaptación de la persona a su situación de discapacidad y facilita la mejora de la función a través de la compensación por medio de estrategias internas y/o externas, o lo que es lo mismo, enfoques centrados en la persona o centrados en el entorno. Las estrategias internas o centradas en la persona son aquellas en las que la persona pone en marcha alguna técnica aprendida previamente y que dependen únicamente de la propia persona (e.g., estrategias nemotécnicas, de visualización, etc.). Las estrategias externas o centradas en el entorno son aquellas en las que la persona depende de objetos o dispositivos físicos externos (e.g., agendas, cuadernos de notas, asistentes personales electrónicos, alarmas, etc.). El propósito del entrenamiento en estrategias compensatorias es ayudar a la persona a “puentear” o compensar un problema cognitivo; aunque el problema persista, el objetivo final de la compensación es reducir el impacto funcional del problema en la vida diaria del paciente (Villoria, 2007).

### **Enfoque holístico**

La cuestión sobre la elección entre un enfoque restaurador o uno compensatorio es un asunto importante. En general, y hasta que las técnicas de neuroimagen permitan evaluar con exactitud la conectividad residual en un circuito dañado, la elección dependerá, normalmente, de las capacidades funcionales residuales de la persona. Otros factores pueden ser importantes, como el grado de conciencia sobre el déficit. Así, para la puesta en marcha de estrategias compensatorias se requiere un cierto grado de conciencia de las dificultades experimentadas (Villoria, 2007).

Sin embargo, desde otros enfoques más holísticos se propone afrontar la rehabilitación desde un marco en el que se integren ambos tipos de medidas,

restauradoras y compensatorias, junto con otros enfoques como el educativo y el entrenamiento funcional. Aquí mostramos nuestra preferencia por el enfoque holístico.

### **3. EFECTIVIDAD**

La efectividad de la rehabilitación cognitiva, en su aplicación a numerosos trastornos neuro-psicológicos, aún es un tema controvertido y algunos autores consideran que el número de ensayos clínicos realizados aún es demasiado bajo y la potencia estadística y los aspectos metodológicos de gran parte de esos ensayos no son los óptimos (Villoria, 2007).

En cualquier caso, desde la mitad de la década de 1980 multitud de trabajos han evaluado la efectividad de la TRC, y en numerosas revisiones se ha documentado la eficacia de distintas formas de poner en práctica la TRC, en distintos contextos y con diferentes poblaciones. Los niveles de evidencia utilizados en la mayor parte de las revisiones sistemáticas son los habituales en estos estudios, que distinguen entre estudios de Clase I (estudios aleatorizados, controlados y bien diseñados), de Clase II (ensayos no aleatorizados, estudios de caso con controles, series clínicas con controles) y de Clase III (estudios sin controles, estudios de caso con metodología adaptada).

Villoria (2007) realizó una revisión de la literatura sobre rehabilitación cognitiva en daño cerebral traumático publicada desde enero de 1988 hasta agosto de 1998, y en ella se incluían 11 ensayos aleatorizados. Entre sus conclusiones destacan las limitaciones de los estudios, aunque también especificaban que la evidencia apoya el uso de determinadas estrategias cognitivas y conductuales. Por ejemplo el uso de ejercicios cognitivos, incluyendo estrategias asistidas por ordenador, para mejorar procesos neuropsicológicos específicos, sobre todo atención, memoria y funciones ejecutivas. Igualmente, el uso de dispositivos compensatorios como las agendas o los sistemas electrónicos de mensajes, se mostraban útiles para compensar funciones cognitivas específicas (Villoria, 2007).

El American Congress of Rehabilitation Medicine (ACRM) llevó a cabo una revisión (Cicerone et al., 2000) sobre 655 artículos de los que finalmente seleccionaron 171 (29 de clase I, 35 de clase II y 107 de clase III). A grandes rasgos encontraron que el

69% de los estudios tipo I apoyaban claramente la efectividad de la TRC, y combinando los estudios tipo I y tipo II, el 97% mostraba mejoras funcionales entre las personas que habían recibido TRC. Hay que destacar que la mayor parte de la evidencia proviene de estudios tipo II y III (Villoria, 2007).

Por último, debemos citar la actualización de la revisión de la ACRM mencionada anteriormente (Cicerone et al., 2005), esta vez basada en una revisión de artículos desde 1998 hasta 2002 en la que se incluyeron 17 estudios tipo I, 8 tipo II y 62 tipo III. Cuando combinaron todos los estudios de clase I de ambas revisiones, el 78.7 % apoyaban la efectividad de la TRC. En dichos estudios se mostraba la eficacia de diferentes técnicas y abordajes como: las terapias cognitivas-lingüísticas para tratar déficit de lenguaje; el entrenamiento en estrategias para la memoria o la atención; el entrenamiento en estrategias de solución de problemas; las intervenciones usando ordenador en déficit de campos visuales...

En conclusión, aún siendo conscientes de las limitaciones de gran parte de los estudios que se incluyen en las revisiones sistemáticas, parece existir suficiente evidencia que apoya la idea de que la TRC puede tener un efecto beneficioso para personas que han sufrido discapacidades cognitivas.

#### **4. MODELOS HOLÍSTICOS**

Wilson (1987) –citado en Villoria, 2007- propuso que al menos tres áreas dentro de la psicología eran importantes para la TRC. En primer lugar, la neuropsicología, ya que ayuda a entender la organización del cerebro; en segundo lugar, la psicología cognitiva ya que proporciona modelos teóricos sobre el funcionamiento cognitivo y por último, la psicología conductual, que ofrece diversas estrategias de tratamiento que pueden ser modificadas o adaptadas para reducir los problemas cotidianos de las personas con déficit cognitivos debidos a lesiones cerebrales

En general, parece que el marco más efectivo para la rehabilitación cognitiva en la actualidad es aquel que se caracteriza por ser ecléctico, orientado por la función, y basado en la cooperación entre pacientes, familias, cuidadores y profesionales de la rehabilitación (Villoria, 2007).

#### **4.1. Modelo Dinámico Interactivo (Toglia, 1998-citado en Villoria, 2007)**

Joan Toglia (1998) propuso un modelo de intervención basado en una visión dinámica de la cognición. Desde su punto de vista no es demasiado útil subdividir el sistema cognitivo en subsistemas jerárquicos, ya que este tipo de descripciones están demasiado centradas en el “síndrome” como medio para clasificar la disfunción cognitiva. El argumento básico para defender esta visión es que no es posible observar déficit cognitivos aislados. Los problemas cognitivos se solapan y correlacionan entre sí. Esto pone en entredicho la utilidad de subdividir el sistema cognitivo en sus componentes básicos. La cognición no es estática, cambia con nuestra interacción con el mundo externo. Normalmente, sólo podemos procesar una cantidad limitada de información en un momento determinado. Aunque hay un límite estructural fijo en la capacidad para procesar información hay muchas diferencias en el modo en que esta capacidad fija es usada. El término “capacidad funcional” se refiere a la capacidad para usar los recursos limitados de procesamiento de la información de manera eficiente. De este modo, la capacidad funcional es modificable y varía con las características de la tarea, el entorno y el individuo (Villoria, 2007).

En el modelo dinámico-interactivo, tanto la evaluación como el tratamiento se llevan a cabo en una gran variedad de situaciones o contextos (multi-contexto). La meta del aprendizaje multi-contexto es mejorar la capacidad del paciente de procesar, monitorizar y utilizar la información novedosa en una gran variedad de tareas o situaciones. También es importante la evaluación de la capacidad del paciente para el cambio. Así, en la evaluación se incluyen modificaciones de tareas, práctica en diferentes contextos y el examen de las características del paciente que pueden facilitar la transferencia del aprendizaje.

#### **4.2. Modelo Comprensivo de Rehabilitación Cognitiva (Wilson, 2002-citado en Villoria, 2007).**

El punto de comienzo es la persona y su familia, cuyas necesidades y deseos se ven afectados por la personalidad y el estilo de vida premórbido. Por ello, es adecuado llevar a cabo una evaluación de estos aspectos a través de entrevista o mediante la administración de medidas específicas para comparar características pre y post mórbidas. Igualmente, se debe determinar la severidad, extensión y localización del

daño cerebral mediante técnicas neuropsicológicas y de neuroimagen adecuadas, así como un seguimiento en el tiempo de la lesión (Villoria, 2007).

Una de las tareas más importantes en el modelo es la identificación de los problemas actuales de la persona. La idea básica es complementar la información que proviene de pruebas estandarizadas con la información derivada de evaluaciones funcionales. En este sentido se enfatiza la evaluación de aspectos del dominio cognitivo, emocional, psicosocial y conductual.

Una vez que se han identificado los problemas, se deben decidir las estrategias de rehabilitación. Esta toma de decisiones debe basarse en la negociación de metas alcanzables con el paciente, en este proceso deben participar todos los agentes implicados, tanto paciente como familia y plantilla del equipo de rehabilitación.

#### **4.3. Modelo de la Sociedad de Rehabilitación Cognitiva (Malia et al., 2004-citado en Villoria, 2007)**

Un claro ejemplo de un planteamiento holístico en TRC son las aportaciones de la Sociedad para la Rehabilitación Cognitiva (Society for Cognitive Rehabilitation, SRC) al campo de la rehabilitación.

Uno de los documentos producidos por la SRC son las “Recomendaciones para las buenas prácticas en Terapia de Rehabilitación Cognitiva: Daño cerebral adquirido”. El documento proporciona una lista comprensiva de recomendaciones para las buenas prácticas basadas en la evidencia científica publicada y en opiniones expertas. En última instancia, el documento pretende ayudar a mejorar la práctica clínica en toda la variedad de contextos en los que se proporcionan servicios de TRC (Villoria, 2007).

El documento está compuesto de 81 recomendaciones, agrupadas en 15 epígrafes, concebidos para cubrir la práctica clínica en un amplio rango de contextos de rehabilitación. La simple inspección de estos epígrafes revela el carácter holístico del modelo que defiende la SRC, ya que se incluyen gran variedad de técnicas (restauración y compensación) así como atención a otras variables de importancia en rehabilitación cognitiva (conciencia, factores psicosociales, integración en el equipo multidisciplinar, o variedad de modelos).

La SRC defiende un modelo jerárquico de la cognición en el que las habilidades atencionales se consideran el fundamento y la base de todas las demás habilidades. En

este modelo jerárquico las funciones ejecutivas y la metacognición son habilidades relacionadas con todos los demás niveles de habilidades cognitivas. El modelo de la SRC especifica cinco áreas de habilidades cognitivas que deben ser evaluadas: atención, procesamiento visual, procesamiento de la información, memoria y funciones ejecutivas. Dentro de cada una de estas áreas se especifican los subcomponentes que deben ser objeto de evaluación y/o tratamiento.

Respecto a la intervención, la SRC recomienda utilizar cuatro métodos de manera concurrente (recomendación 9.7): educación, entrenamiento de procesos, entrenamiento en estrategias y entrenamiento en actividades funcionales. No obstante, el balance entre estos cuatro enfoques podría variar, dependiendo de diversos factores como: la condición neurológica del paciente, su nivel de conciencia o las limitaciones temporales del equipo de intervención.

El modelo considera que todos los pacientes deben recibir sesiones de educación adecuadas a sus habilidades y necesidades. En estas sesiones se deben tratar asuntos tales como la comprensión del proceso de TRC, educación sobre los problemas cognitivos esperables tras el daño cerebral, o los cambios emocionales que pueden acontecer tras una lesión cerebral y cómo afrontarlos. El *entrenamiento de procesos* está dirigido a trabajar sobre los deterioros subyacentes hipotéticos, debe estar basado en los resultados de evaluaciones exhaustivas, ser intensivo, plantearse mediante una gran variedad de ejercicios para cada deterioro y sujeto a una continua evaluación para comprobar su impacto sobre las capacidades funcionales. El *entrenamiento en estrategias*, pretende promover la compensación de los problemas funcionales, y se plantea que debe existir una correspondencia entre el tipo de estrategias enseñadas y el nivel de conciencia del paciente. El *entrenamiento en actividades funcionales* implica la ejecución estructurada de actividades de la vida diaria, seleccionadas en conjunto con el paciente, mediante las que pretende tratar los déficits en las habilidades cognitivas y mejorar el funcionamiento de la persona en su contexto cotidiano. Por último, el modelo de la SRC considera que, durante todo el proceso de TRC, se debe trabajar para que la persona sea capaz de desarrollar una conciencia adecuada sobre sus habilidades cognitivas (Villoria, 2007).

En nuestro trabajo, mostramos preferencia por el modelo SRC.

## **5. APROXIMACIONES REHABILITADORAS EN EM.**

Las principales recomendaciones de la Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple a través de la opinión de expertos (National Clinical Advisory Board of the National Multiple Sclerosis Society: Treatment Recommendations for Physicians) para la Rehabilitación Cognitiva en EM son:

- Valoración periódica (cada 1 o 2 años) de los déficits cognitivos, que pueden ser no aparentes y no informados por el paciente. Preguntar a familiares. Usar el MSNQ (el cuestionario de filtrado neuropsicológico que debe ser rellenado por el paciente y familiares, se tarda unos cinco minutos). Es importante hacer estudios longitudinales del cambio cognitivo.
- Valorar mantenimiento del empleo, independencia en casa y en la comunidad, adaptación a las nuevas dificultades en el estudio, condiciones de comorbilidad (depresión).
- La intervención debe ser llevada a cabo por profesionales con experiencia en RC.
- La intervención debe estar dirigida a mejorar la habilidad funcional en todos los aspectos significativos de la vida familiar y social. Las intervenciones deben estar basadas en la comprensión de los déficits subyacentes (usar estrategias compensatorias, como listas y tecnología de asistencia, y en menor medida tratar de restaurar la función).
- La intervención debe ser acompañada de tratamientos (psicoterapia, consejo) dirigidos a los problemas de ansiedad, autoestima y problemas emocionales en general.
- Los déficits cognitivos son una manifestación clínica de la EM y deben ser tenidos en cuenta para modificar el tratamiento farmacológico con inmunomoduladores.

Con frecuencia se han utilizado programas informáticos de entrenamiento atencional y/o en memoria en EM (Plohmann y col., 1998; Allen y col., 1998; Lincoln y col., 2002; O'Brien y col., 2008) y programas de rehabilitación cognitiva semejantes a los utilizados en demencias, como los programas Gradior y Smartbrain, que se han utilizado como programas contra el deterioro cognitivo en general. Todos ellos siguen

la lógica de practicar de modo diario tareas de ordenador que implican el uso de la atención, la memoria o el razonamiento. También se han utilizado videojuegos, pdas y la nintendo en la rehabilitación cognitiva de pacientes con EM, como veremos. No obstante, la repercusión de estas prácticas en la calidad de vida de los pacientes es una cuestión aún abierta hoy día. De otro lado, un problema para que puedan hacer uso de los videojuegos o mantener la atención en la práctica con tareas de ordenador es la fatiga crónica característica de la EM. Una técnica que ayuda a mejorar su fatiga, a mejorar su estado de ánimo y, en consecuencia, a mejorar su concentración y, por lo tanto, a facilitar su rehabilitación cognitiva mediante el uso de ordenadores es el yoga. Veamos todo esto con cierto detalle.

### **5.1. Programas de Rehabilitación Cognitiva.**

El Programa de Psicoestimulación Integral (PPI) fue desarrollado por Tárraga (1994). Es un conjunto de estrategias terapéuticas, concebido para restablecer, rehabilitar y frenar el proceso evolutivo de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Parte de una visión globalizadora y ecológica de la persona con demencia y se fundamenta en la neuroplasticidad, en la aplicación práctica de la neuropsicología cognitiva y en la aplicación de las técnicas de modificación de conducta. La aplicación del programa se realiza cinco días a la semana durante ocho horas al día. En este tiempo los pacientes acuden a los siguientes talleres: Psicoestimulación cognitiva donde se trabaja la orientación, atención-concentración, memoria, lenguaje, cálculo, praxias y gnosias; taller de psicoexpresión y musicoterapia; taller ocupacional y taller de mantenimiento de las actividades de la vida diaria.

El Programa GRADIOR desarrollado por Franco y col. (2000a), consiste en un programa multimedia para la rehabilitación neuropsicológica de personas que presentan deterioro cognitivo. Constituye un programa de Software que permite la interacción directa del usuario con el ordenador, quien dirige la rehabilitación según unos parámetros introducidos previamente por el terapeuta, quien a su vez podría disponer de informes de seguimientos de rehabilitación del paciente. El programa está destinado a aquellas personas que presentan déficits o deterioros cognitivos como traumatismos craneoencefálicos, esquizofrenia, demencias, retraso mental, EM... Las áreas que estimula son razonamiento, atención, percepción, memoria y orientación.

Cada una de ellas posee un grupo de actividades, dentro de las cuales hay distintos niveles de dificultad, que el terapeuta selecciona según el déficit del paciente.

El programa GRADIOR consta de dos módulos (Franco y col., 2000b):

- *Gestor clínico*. El terapeuta puede fijar las características y parámetros de la rehabilitación y solo él podrá tener acceso a los mismos, de modo que puede manipular y conocer en todo momento la progresión o mantenimiento del funcionamiento cognitivo de cada paciente.
- *La Sesión*. Consistente en la aplicación sistematizada de las pruebas seleccionadas por el terapeuta. El usuario interactúa con el ordenador a través de una pantalla táctil, que de forma visual y auditiva va presentando la actividad cognitiva que el sujeto debe realizar. Se trata del desarrollo del programa de rehabilitación propiamente dicho y cuyo procedimiento relataremos a continuación.

Cuando se conecta el programa, aparece una pantalla en el que figuran las fotos del paciente junto a su nombre, quien al tocar su propia foto pone en marcha el mecanismo por el cual se suceden las distintas pruebas de rehabilitación. Antes de iniciar el programa se solicita una clave de acceso que está representado por una figura o imagen. El objetivo de este sistema es impedir que un paciente pueda tocar una foto que no se corresponda con la suya y realizar el programa de rehabilitación de otro paciente. Así se pretende dar a cada paciente una clave, la cual le será dada con una tarjeta/pegatina que podrá llevar consigo y que le permitirá, tras la identificación de su foto, identificar la clave asociada. De este modo, y en el caso de tener problemas de memoria, podrá consultar la tarjeta/pegatina que podrá llevar en uno de los bolsillos. Tras este proceso se inicia la sesión de rehabilitación en donde se sucederán las distintas pruebas, según las haya escogido el terapeuta y con un nivel de dificultad preestablecido. La sistemática es la explicación previa de la tarea, la cual se hace según dos canales sensoriales, auditivo y visual, que están coordinados y acoplados para realizarse simultáneamente. En caso de dificultad en la comprensión de la prueba, el paciente o un auxiliar puede detener el inicio del ejercicio hasta que el paciente haya asimilado la tarea. Posteriormente, se inicia la prueba. El paciente entonces interactúa con el ordenador y emite sus respuestas (si el lector lo desea puede probar el demo del programa en la página web <http://www.intras.es/index.php?id=675>)

El programa emite refuerzos positivos y negativos según corresponda, tratando en todo momento de evitar que el paciente se sienta frustrado en sus respuestas y motivando al paciente a continuar con las pruebas, así como a mantener unos niveles de atención suficientes. La duración de cada sesión de rehabilitación ha sido prefijada por cada terapeuta desde el módulo correspondiente, donde se prepara e individualiza cada tratamiento de rehabilitación a aplicar a cada paciente: Tiempo de duración de la sesión de rehabilitación, número de aplicaciones semanales y el tipo de ejercicios cognitivos a incluir (atención, percepción, memoria, cálculo.....)

Smartbrain (Tarrega y col., 2006) es un programa interactivo y multimedia, ideado y desarrollado en su totalidad por investigadores españoles y diseñado para la estimulación y el desarrollo de las capacidades cognitivas de las personas: memoria, atención, lenguaje, reconocimiento, cálculo, etc. La implantación de este programa puede contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares; reducir los costes de prevención, tratamiento e institucionalización, al tiempo que permitirá poner al alcance de cualquier persona medios de diagnóstico y tratamiento, económicos y sencillos. El objetivo de SmartBrain es poner a disposición de los especialistas, centros sanitarios y sociales, hospitales y centros de día terapéuticos, asociaciones de familiares, etc. una potente herramienta para el tratamiento y rehabilitación, mediante la estimulación cognitiva de las personas que sufren déficit cognitivo, ya sea por envejecimiento, enfermedad de Alzheimer u otras demencias afines, daño cerebral o cualquier otra causa.

Smartbrain dispone de 70 actividades diferentes y consta de dos secciones principales: por una parte el área tutorial, que permite al tutor de los usuarios definir y gestionar los planes de estimulación cognitiva que ejecutarán, y personalizarlos para adaptarlos a cualquier situación o necesidad individual. Por otra parte, el área de ejecución de los ejercicios, diseñada para trabajar las diferentes capacidades cognitivas que suelen estar afectadas en los casos de déficit cognitivo: cálculo, lenguaje, atención, concentración, memoria, etc. a partir de los ejercicios de estimulación definidos por los tutores.

## **5.2. PDAS como tecnología de asistencia aplicada a la rehabilitación cognitiva.**

El término Tecnología de Asistencia se refiere a todos los aparatos, programas de ordenador, herramientas, equipos, servicios o estrategias que se pueden usar para incrementar, mejorar o mantener las capacidades funcionales del individuo, que por cualquier circunstancia, no alcanza los niveles medios de ejecución que por su edad y sexo le corresponderían en relación con la población normal.

La tecnología de asistencia va a ayudar a las personas con discapacidades en su aprendizaje, a favorecer su independencia, a hacerles el ambiente más accesible, a ayudarles en la incorporación en el mundo de trabajo y, en general, a mejorar su calidad de vida. A las personas con discapacidad cognitiva, la tecnología de asistencia, les aporta las soluciones para la realización de las tareas de estructura compleja (secuenciadores de tareas), la utilización de la memoria cercana (ayudas al proceso de memorización próxima), la interpretación de informaciones largas (lenguaje en general) y memorización de éstas, el control de toma de medicamentos (telemedicina) y organización de la vida diaria (calendarios electrónicos con alarmas).

Una de las primeras investigaciones con el uso de PDA fue descrita por Giles y Shore en 1989 (citado por Sterns, 2005). Un grupo de terapeutas ocupacionales y neuropsicólogos usó "Psion Organizer" (una versión de PDA) para rehabilitar a una mujer de 25 años que sufrió una hemorragia cerebral. El Psion incluía un calendario, diario, bloc de notas y alarma. Los resultados de esta investigación mostraron que la mujer adquirió el programa diario con este método mejor que con el uso de horarios presentados de forma escrita (Gentry; 2008). En otro estudio realizado y descrito por Sterns (2005) se llevó a cabo un entrenamiento en el uso de PDAs entre las personas mayores (entre 56 y 89 años). El autor quiso averiguar si era posible que este grupo de personas se beneficiara del uso de la PDA, y si este ejemplo de tecnología de asistencia podía servir como ayuda de memoria, organizador y guía virtual a la hora de hacer ejercicios y recordar la toma de medicamentos. Las variables destacadas entre las que pudieran influir a la capacidad del uso de PDAs por las personas mayores eran: cambios sensoriales, enlentecimiento en el procesamiento de información, empeoramiento de la memoria de trabajo y recursos atencionales menores. El estudio lo terminaron 44 personas, de 49. Un 26% de los participantes llevaron a cabo todas las tareas con éxito. En general, una mayoría de los participantes alcanzó un

rendimiento alto en el uso de los programas de PDA. Los mejores resultados fueron alcanzados en el uso de bloc de notas. El 64% de las personas lo sabían usar sin ningún tipo de ayuda. De otro lado, el calendario fue el programa con menos éxito. Sólo un 31% de las personas lo sabían utilizar sin ayuda del entrenador. Los resultados indican por lo tanto que los adultos mayores son capaces de superar las barreras asociadas a su edad y pueden aprender a usar PDAs. Los mismos participantes lo consideraron como un instrumento útil y un 62% de ellos siguió utilizando algunos de los programas una vez terminado el entrenamiento.

#### 5.2.1. PDAS como herramienta de rehabilitación cognitiva en EM.

Un ejemplo concreto del uso de PDAs en las personas con Esclerosis Múltiple lo encontramos en el artículo de Gentry (2008). El objetivo del estudio realizado era evaluar los efectos de un Asistente Personal Digital, como un ejemplo de tecnología de asistencia en los pacientes con déficit cognitivo asociado a Esclerosis Múltiple. En el estudio participaron 21 personas. Una de ellas lo abandonó en el periodo pre-entrenamiento. Finalmente se evaluaron a 16 mujeres y 4 hombres, con edades comprendidas entre los 37 y los 73 años. Los sujetos fueron voluntarios de la Clínica de Esclerosis Múltiple de la Universidad de Virginia. Para poder participar en el proyecto era necesario, además de cumplir los criterios para la enfermedad, mostrar déficit cognitivo, que en términos operativos significaba obtener:

- El resultado igual o menor de 28 puntos en el test de memoria RBMT-R.
- El resultado igual o menor de 75 puntos en la escala de funcionamiento en la vida diaria CHART-R, que aborda los siguientes aspectos: independencia física, independencia cognitiva, movilidad, ocupación, integración social y independencia económica.
- Declarar los problemas en funcionamiento relacionados con el déficit cognitivo en la entrevista semi-estructurada (COMP).
- Valorar su déficit cognitivo como el primero o segundo síntoma más importante de su enfermedad.

Además de cumplir estos criterios, los pacientes tenían que mostrar un buen nivel de visión, audición y una capacidad manipulativa suficientemente buena para poder realizar el programa (para poder usar el PDA). La investigación fue desarrollada

durante 21 semanas, con un total de 21 sesiones de 60-90 minutos de duración. El entrenamiento en el uso de PDA fue llevado a cabo durante 3 semanas, estaba anticipado por un periodo pre-intervención de 8 semanas y seguido por 8 semanas de periodo post-intervención.

En la primera semana (primera sesión), el entrenador evaluó a los sujetos con COMP, CHART-R y RBMT-E. Esta primera sesión fue seguida por un periodo de 7 semanas durante el cual los pacientes eran instruidos para usar las estrategias cognitivas que ya usaban hasta el momento (las ayudas de baja tecnología como los calendarios y las notas en papeles). Después de este periodo se desarrolló la fase de instrucción en el uso de PDA. Esta fase constó de 4 sesiones llevadas a cabo durante 3 semanas. En la primera sesión de esta etapa, el entrenador volvió a evaluar a los pacientes con COMP y CHART-R y comenzó el entrenamiento en el uso de PDA, empezando por enseñar cómo introducir los datos con el uso de un lápiz táctil, cómo entrar en el calendario y en la alarma. En la segunda sesión de esta fase, los pacientes volvieron a comprobar el uso del calendario y alarma, y se les enseñó el funcionamiento de la libreta de direcciones. Además se animó a los pacientes a pasar todas las notas y el horario de la toma de medicinas del calendario tradicional a la PDA. La tercera sesión se dedicó principalmente a la práctica de las funciones aprendidas anteriormente; pero, además, los pacientes tuvieron oportunidad de elegir algún programa adicional para aprender, por ejemplo un determinado juego. En la última sesión de entrenamiento, el entrenador volvió a pasar COMP y CHART-R, y averiguó el número de conexiones con el programa de PDA (cuantas veces ha sido usado).

Las cuatro semanas de entrenamiento estuvieron seguidas por un periodo de post-entrenamiento (8 semanas) durante el cual los pacientes fueron instruidos para seguir utilizando la PDA, y se les dijo que en caso de algún problema podían ponerse en contacto con el investigador (este no podía iniciar el contacto por sí mismo). Después de esta fase los investigadores volvieron a aplicar las herramientas COMP, CHART-R y RBMT-E para medir el nivel cognitivo de los pacientes y se analizó el número de conexiones con PDA.

De todos los participantes, 19 de ellos se mostraron independientes en el uso de PDA a la hora de hacer el calendario, la guía de direcciones y usar el bloc de apuntes; 3 necesitaban una indicación verbal para poner la alarma en el calendario y 1

necesitaba una demostración para usar la PDA con éxito. La frecuencia del uso de PDA en el periodo post-entrenamiento (contada con el número de entradas registradas por el programa) variaba desde 3 hasta 27 veces. Podemos concluir entonces que unos 20 pacientes mostraron habilidad para aprender a usar la PDA y retuvieron este aprendizaje hasta 8 semanas después de la última sesión de entrenamiento.

En resumen podemos decir pues que, el estudio muestra que las personas con Esclerosis Múltiple están capacitadas para usar la PDA. Esta herramienta ayuda a los pacientes a compensar su déficit cognitivo (en memoria, atención y funciones ejecutivas) gracias a su función de organizador de tareas y sistema recordatorio. El estudio muestra que gracias al entrenamiento se incrementó el desempeño funcional en la vida diaria de los sujetos y la satisfacción de éstos. La falta de la mejora en la memoria puede ser explicada por el hecho de que la intervención se destinó a compensar los déficits, más que remediarlos. Podemos observar que la PDA es una herramienta más efectiva que los métodos tradicionales (como las notas en papelitos o los calendarios tradicionales, como indica la falta de mejora significativa en el periodo de pre-entrenamiento cuando los sujetos utilizaban los métodos de baja tecnología).

### **5.3. Calidad de Vida**

Es la percepción que las personas tienen de su propia posición en la vida, en el contexto de la cultura y el sistema de valores en que viven, y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas y sus inquietudes (Cutajar y col., 2000).

Un gran número de estudios han demostrado que los pacientes con esclerosis múltiple tienen peor calidad de vida (Fische y col., 1999; Isaksson y col., 2005). La enfermedad tiene efectos negativos tanto sobre las dimensiones de la salud mental como sobre la dimensión de la salud física. Esta reducción de la calidad de vida en pacientes con esclerosis múltiple es explicada en gran medida por la severidad de sus síntomas neurológicos. Las principales actividades para las que puede encontrar dificultad una persona afectada de EM son:

- Bipedestación y marcha.

- Subir y bajar escaleras.
- Pasar de sedestación a bipedestación.
- Entrar y salir de la cama y realizar volteos.
- Entrar y salir de un coche, autobús u otro transporte público.
- Tareas del hogar.
- Trastornos de micción.
- Vestirse y desvestirse.
- Manejo de los cubiertos.
- Higiene personal: entrada y salida de la bañera, afeitado, lavado del cabello, higiene dental...
- Alimentación: preparar la comida, llevarse el alimento a la boca, masticar y tragar.
- Hablar y escuchar.
- Visión, lo cual ocasionará problemas para diferentes actividades que precisen la vista, como: leer, coser, escribir, conducir ...
- Escribir.

Todas estas limitaciones señaladas, unidas a la evolución progresiva e incierta de la enfermedad, pueden mermar considerablemente la calidad de vida de la persona afectada de EM. Los instrumentos para medir la calidad de vida en la EM deben incluir además escalas que evalúen el impacto del deterioro cognitivo. En cuanto a la relación entre los factores cognitivos y el déficit en la calidad de vida en la EM, Rao y col. (2004) han comparado dos grupos de pacientes no hospitalizados perfectamente homogéneos que se diferencian en el grado de déficit cognitivo: El primer grupo con déficit cognitivo y el segundo grupo sin déficit. Los pacientes con deterioro cognitivo son los más desempleados, con menos habilidades sociales (y, por tanto, poseen menor contacto social), con una menor prevalencia de las relaciones sexuales y con mayores dificultades en las tareas domésticas.

En cuanto a la posible relación entre la calidad de vida y la función cognitiva de los pacientes se muestra (Joffe y col., 1987; Mohr y col., 2006):

- La influencia de un deterioro en la memoria sobre los problemas emocionales.

- La influencia de una posible disfunción frontal (funciones ejecutivas) sobre la sensación general de satisfacción con la vida y sobre el estado depresivo del paciente.

Además, lo que se destaca es que el estado emocional del paciente (ansioso-depresivo) tiene influencias importantes en las dimensiones de la calidad de vida representada por la funcionalidad física, la percepción de las limitaciones derivadas de ésta, el funcionamiento social, el funcionamiento cognitivo y, como consecuencia, produce impotencia psicológica.

#### **5.4. La influencia de la fatiga.**

La Fatiga no es lo mismo que debilidad muscular, la depresión y tampoco es el resultado específico de enfermedades crónicas. En clínica médica, la fatiga es definida como la dificultad en el inicio o mantenimiento de actividades voluntarias. Por lo tanto, la fatiga es la falta de energía física, energía mental o ambas. La fatiga es reconocida como uno de los síntomas más frecuentes en la Esclerosis Múltiple, la padecen entre el 75% y 95% de los pacientes (Rammohan y col., 2002; Ferrer, 2005; Mathiowetz y col., 2005). Su intensidad provoca limitaciones en la vida laboral y social, y en muchos casos implica la necesidad de ayuda para las labores cotidianas. Los pacientes con EM refieren de modo muy variable su cansancio, cada paciente vivirá y sentirá la fatiga de un modo distinto a lo largo de su vida, con variaciones incluso dentro del mismo día. Es un síntoma fluctuante, independiente muchas veces de factores externos. Los pacientes con EM pueden tener episodios de fatiga aguda coincidiendo con brotes o enfermedades inter-recurrentes (infecciones virales o bacterianas, cambios de temperatura, etc.). Además, existe en muchos pacientes fatiga crónica, es decir, sensación de fatiga durante más del 50% del tiempo, limitando las actividades o disminuyendo la calidad de vida.

Los pacientes con esclerosis múltiple que padecen fatiga severa no experimentan ninguna mejora de la fatiga en intervalos tan largos como dos años. Esto contrasta con los individuos que no padecen esclerosis múltiple, cuya fatiga fluctúa significativamente en intervalos tan cortos como dos semanas. Las siguientes características diferencian la fatiga en la esclerosis múltiple de la fatiga normal (Zifko y col., 2002):

- Se desarrolla fácilmente.
- Impide el funcionamiento físico sostenido.
- Empeora con el calor.
- Interfiere con las responsabilidades.
- Ocasiona frecuentes problemas funcionales
- Aumenta el deterioro cognitivo.

Las características que son similares en los individuos con esclerosis múltiple y en los individuos sin enfermedad incluyen el empeoramiento de la fatiga asociado al ejercicio, al estrés, a la depresión, a la prolongada actividad física y a la hora del día; y su mejoría con el reposo, el sueño, las experiencias positivas y la práctica del sexo. El desorden afectivo más relacionado con la fatiga en la EM es la depresión (alrededor del 50% de pacientes de EM son diagnosticados de depresión en el curso de su vida). La ansiedad es otro de los factores adyacentes a la fatiga en EM. La frecuencia con la que ambos síntomas se dan de manera simultánea es alta.

Dentro de la Esclerosis Múltiple podemos encontrar varias clasificaciones y varios tipos de fatiga (Mathionetz y col., 2005):

Fatiga Periférica o Central:

- Fatiga Periférica (o Muscular): Es el estado refractario en el cual el tejido contráctil de un músculo pierde su respuesta a la estimulación como consecuencia de la hiperactividad. Suele ser un periodo tras la estimulación durante el cual no responde a un segundo estímulo.
- Fatiga Central (o Psíquica): Está asociada a alteraciones del SNC, que no puede ser explicado de forma razonada por la existencia de marcadores periféricos de la fatiga muscular.

Fatiga Primaria o Secundaria:

- Fatiga Primaria: Aparece como resultado directo del daño al SNC. El cuerpo responde a este daño enlenteciendo las reacciones, por lo que aparece la fatiga. Normalmente, se necesita de fármacos para controlar este tipo de fatiga (amantadina, modafinilo...).

- **Fatiga Secundaria:** La fatiga puede aparecer como consecuencia de otros factores que no están directamente relacionados con la EM, como alteraciones del sueño, infecciones, ejercicio, medicación...

En relación con la fatiga, hay otro concepto que podemos asociar a ésta, concretamente nos referimos al término de arousal o nivel de activación. Existe una relación entre la excitación y la ejecución de tareas, en esencia el argumento que defienden varios autores (Villoria, 2007) es que existe un nivel óptimo de excitación para la ejecución, y muy poca o demasiada excitación puede afectar negativamente el desempeño de tareas, como en el caso de la esclerosis múltiple.

Es importante retomar en este punto la definición de la fatiga en EM, ya que la manifestación del síntoma se presenta a través de una carencia subjetiva de la energía física y mental que interfiere en la realización de actividades. La evaluación es complicada por la variabilidad de este síntoma. Se han diseñado escalas dirigidas específicamente a la fatiga de la EM, las más difundidas son (Serrano Ferrer, 2005):

- **La Escala de Severidad de Fatiga de Krupp (FSS):** esta escala ha sido ideada para evaluar la efectividad de los medicamentos diseñados para tratar la fatiga. Consta de 9 ítems que deben ser valorados por el paciente con una puntuación entre 0 y 7, obteniéndose el valor medio. En terapia ocupacional es usada como punto de partida para el tratamiento de la conservación/mantenimiento de energía.
- **La Escala de Impacto de Fatiga (FIS):** La FIS fue diseñada como test de impacto de la fatiga en las actividades de la vida diaria. Comprende 40 preguntas con cinco respuestas entre las que el paciente elige una, teniendo cada posibilidad un valor numérico (de cero a cuatro); son preguntas generales sobre humor, carácter, actividad social, trabajo, movimientos, pensamientos, etc. Además estudia tres dimensiones de la fatiga: física, cognitiva y psicosocial. La puntuación total se obtiene de la suma de los 21 ítems (9 físicos, 10 cognitivos, 2 psicosociales) y oscila de 0 a 84. La escala analógica visual (VAS) también se ha correlacionado

con la FIS y nos ofrece de forma muy sencilla y rápida el grado de fatiga percibido por el paciente en forma de un número, que oscila del 0 al 10.

- La Escala Descriptiva de Fatiga (EDF, FDS en la versión inglesa): dicha escala consta de 5 valores evaluados: Iniciativa, Modalidad, Severidad, Frecuencia y Temperatura (el calor como factor importante que hace empeorar o no la sintomatología); con un rango de puntuación final que varía de 0 a 17 puntos. El registro de síntomas es cumplimentado durante varios días en el domicilio del paciente, de esta forma se evalúa la fatiga de modo continuado.

Es importante tener en cuenta que la fatiga impide el adecuado desempeño tanto en la vida cotidiana del paciente, como en la evaluación y tratamiento del déficit cognitivo a través de tareas de ordenador y programas que requieren de atención sostenida. Diferentes opciones que puede utilizar el terapeuta para el manejo y tratamiento de la fatiga en la EM:

- Pautas de educación a los pacientes sobre el proceso de fatiga para que éstos consigan aprender a identificar cuando está sucediendo una fatiga excesiva y evitar así una exacerbación del resto de sintomatología que acompaña a la enfermedad.
- Análisis sistemático de las actividades cotidianas del paciente con la intención de incrementar el conocimiento de éste sobre el gasto energético empleado en su dinámica cotidiana, lo que ayudará a la modificación de la forma de desempeñar las actividades más exigentes para el individuo.

Quizás la más empleada, y cuya eficacia queda demostrada en algunos estudios, sea la utilización de principios de conservación de la energía, es decir, pautas dirigidas a minimizar el gasto energético a la hora del desempeño de ocupaciones.

**Principios de conservación de la energía (Isaksson y col., 2005):**

- Planificar las tareas antes de realizarlas.
- Eliminar tareas innecesarias.
- Tener preparado todos los elementos necesarios para desarrollar las tareas antes de comenzar.

- Utilizar objetos ligeros o adaptados a la capacidad de la persona.
- Equilibrar durante el día los períodos de actividad con los de descanso
- Establecer prioridades entre las tareas a ejecutar.
- Tomar períodos de descanso durante la realización de las actividades antes de agotarse.
- No apresurarse en la realización de actividades.
- Mantener posturas adecuadas.
- Utilizar correctamente la dinámica del cuerpo.
- Evitar gastos innecesarios de energía.
- Utilizar aparatos que faciliten el trabajo

A continuación nos centramos en el uso del yoga para el tratamiento de la fatiga y la conservación de la energía y el equilibrio emocional en EM.

### 5.5. Yoga y Esclerosis Múltiple

La técnica del yoga es un conjunto de disciplinas o prácticas físico-mentales, que tienen como objetivo el conocimiento del cuerpo y la mente. Propone diferentes técnicas de percepción del propio cuerpo. Gracias a estas se puede armonizar y desarrollar todo el campo de energías del organismo físico, produciendo con ello una mejor salud, un estado de tranquilidad, una serenidad mental y una capacidad mayor de control de la mente. Los ejercicios de yoga benefician al sistema nervioso. Las posturas movilizan la columna, eje central de nuestro cuerpo, favoreciendo la correcta alineación de sus vertebras, por cuyo eje central pasa el sistema nervioso y desde donde se irradia hacia los órganos y miembros. La respiración y la relajación voluntaria y consciente son ambas técnicas inmejorables para relajar y calmar el sistema nervioso, el cuerpo y la mente de todo estrés o perturbación cotidiana. Cada ásana tiene un efecto global y repercute positivamente en todos los sistemas del organismo físico, la estructura energética, el estado emocional y en la mente. Al menos, estos son los fundamentos del yoga.

En el caso concreto de la EM, son muchos los beneficios que se pueden obtener y hay algunos estudios científicos que lo demuestran (Oken y col., 2004; Criado, 2008; Zwick, 2004). El yoga potencia aquellas carencias que a veces acompañan a esta

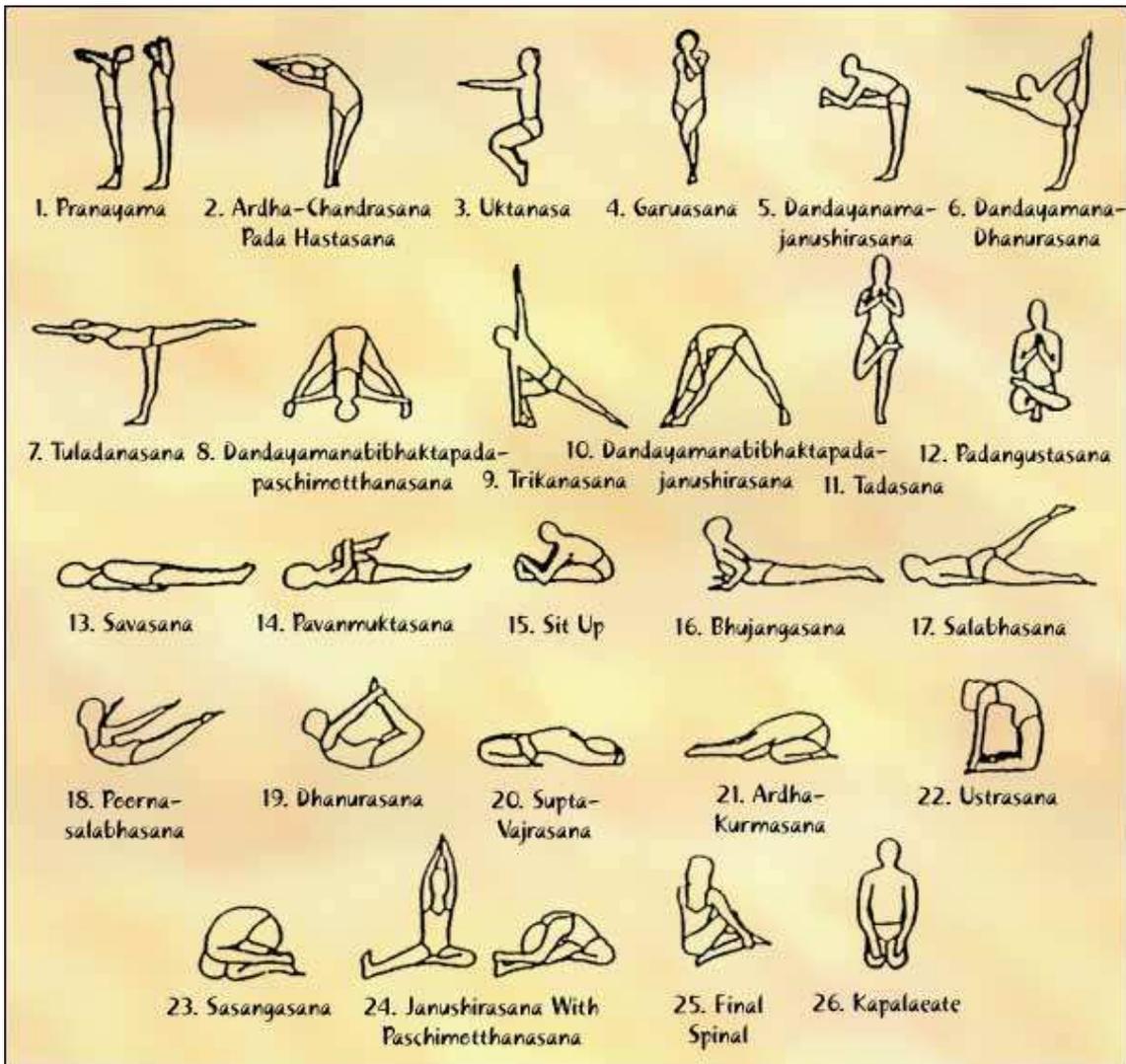
enfermedad: equilibrio, firmeza, vitalidad, flexibilidad, fuerza, resistencia, capacidad para concentrarse, buena salud mental y física; y, ante todo, una actitud de serenidad ante la vida. En el caso concreto de la fatiga incide en tres aspectos fundamentales:

- La respiración diafragmática: que asegura la atención y la concentración; y permite la eliminación de la rigidez: relajación del cuerpo y la mente.
- La relajación Muscular que reduce la espasticidad.
- El ejercicio físico. El ejercicio que propone el Yoga es ideal para esta situación. En Yoga, cada movimiento se produce desde la relajación y la conciencia. Está acompañado por una respiración que, a su vez, ayuda en dos direcciones: hacia la actividad y hacia la distensión total del músculo o la articulación.

Es fundamental tener en cuenta que los beneficios del Yoga son mayores cuanto más constante es la práctica. En el caso particular de los afectados por la Esclerosis Múltiple, se aconseja una inmersión progresiva dada la fatiga y el esfuerzo al que se ven sometidos. El Yoga permite al paciente desarrollar un método de relajación y afrontamiento mediante el cual romper el círculo vicioso enfermedad- dolor- tensión- miedo. Desde el tratamiento de rehabilitación con yoga se pretenden mantener el sistema músculo-esquelético en unas condiciones óptimas, aumentar la resistencia del individuo y encontrar el equilibrio entre el binomio actividad-reposo, muy importante en la esclerosis múltiple para evitar la sensación de fatiga. Las fases del entrenamiento en una sesión de yoga incluyen las asanas, la respiración y la relajación.

### **Preparación para las posturas (ásanas).**

Las ásanas son el aspecto del yoga físico que devuelven la flexibilidad a la columna vertebral, calma los nervios sobreexcitados, relaja y fortalece los músculos y vivifica los órganos y los centros nerviosos. Su objetivo es mantener y mejorar la capacidad funcional del cuerpo. Cada asana tiene un efecto global y repercute positivamente en todos los sistemas del organismo físico, estructura energética, el estado emocional y la mente. Es importante ser muy cuidadoso y no violentar ni forzar el cuerpo. Ver la figura adjunta con ejemplos de ásanas.



### Control de la respiración (pranayama).

El siguiente paso en la práctica del yoga sería la respiración o pranayama. La función respiratoria acontece día y noche a lo largo de la vida, es el soporte fisiológico y energético de toda la actividad de nuestro cuerpo y mente. Puede afirmarse que según sea la calidad de nuestra respiración, así será la calidad en nuestra vida. El principal objetivo en la práctica del yoga es recuperar la respiración natural, armoniosa y libre, que frecuentemente se deteriora por la aparición de bloqueos funcionales en el aparato respiratorio. La respiración es una función que consta de dos fases: la inspiración y la exhalación. Proporciona oxígeno y energía a cada célula, purifica el organismo y expulsa las toxinas. Se practican especialmente la respiración diafragmática y abdominal.

Por último se debe tener en cuenta un aspecto importante también en la práctica del yoga como es la relajación.

### **Relajación.**

La sesión de ásanas concluye con la práctica de la relajación completa por un periodo de 10 a 15 minutos. La relajación consciente produce un profundo descanso físico-mental y da la oportunidad al organismo de asimilar adecuadamente los efectos beneficiosos generados por los ásanas o posturas.

El proceso de relajación no requiere ningún esfuerzo, se trataría más bien de un acto de confianza y abandono. Un elemento fundamental que impulsa todo el proceso de relajación es la respiración consciente, lenta y natural.

### **Estudio de casos.**

En el estudio de Oken y col. (2004) el objetivo principal fue determinar el efecto del yoga y del ejercicio aeróbico sobre la función cognitiva, la fatiga, el estado de ánimo y la calidad de vida en la esclerosis múltiple (EM). Pacientes que tenían la Esclerosis Múltiple clínicamente definida, fueron divididos en tres grupos de manera aleatorizada: Uno que asistía a clases de yoga de manera semanal, otro que realizaba ejercicios en casa mediante el uso de una bicicleta estática y al tercer grupo, que era el grupo control, se le mantuvo en lista de espera. La duración del ensayo fue de seis meses, en total 24 clases durante todo el ensayo.

Las evaluaciones fueron realizadas antes y después del ensayo, para lo que se utilizaron, baterías de medidas centradas en habilidades cognitivas y de atención, medidas de alerta fisiológicas, perfil de estados de ánimo, inventario de ansiedad estado-rasgo, inventario multidimensional de la fatiga (IFM) y el Short Form (SF-36).

De los sesenta y nueve pacientes reclutados, doce pacientes no terminaron la intervención, salvando este inconveniente no hubo otros eventos adversos relacionados con la intervención. Teniendo en cuenta las dos evaluaciones realizadas antes y después del ensayo se pudo observar que existió una mejora de la fatiga y la energía (vitalidad), en ambas intervenciones activas (con yoga y con bicicleta estática)

en comparación con el grupo control, esta mejora fue observada con las pruebas SF-36 y con el IFM.

En resumen, el yoga es una herramienta útil para el control de la fatiga y de las emociones negativas. Ambos son los factores con más influencia negativa en el aprovechamiento de los programas de rehabilitación cognitiva. A su vez, la eficacia de ésta es aún controvertida y su relación con la rehabilitación funcional y la calidad de vida una cuestión abierta. No obstante, todos estos factores y sus complejas interrelaciones deben ser considerados e incorporados en los programas de rehabilitación cognitiva en EM, incluidos el punto de vista en primera persona de los pacientes y su satisfacción subjetiva. Todo ello en conjunto, constituye una terapia holística.

## **II JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

## **CAPITULO 5. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

Para abordar el estudio de la Flexibilidad Cognitiva hemos seleccionado el Paradigma Experimental de Costo por Cambio de Tarea como principal prueba para su medida, ya que el estudio de este tópico demanda la utilización de paradigmas experimentales que aislen el funcionamiento de los procesos individuales de la organización general del procesamiento, esto es, de la coordinación y secuenciación de los procesos cognitivos (Milán y Tornay, 1999). La flexibilidad cognitiva es una función ejecutiva (Miyake, Friedman, Witzki and Howerter, 2000). El paradigma del coste por cambio de tarea es un marcador de flexibilidad cognitiva. Ésta se define como la capacidad para pasar de un pensamiento o actividad a otro sin interferencias. Esto es lo que mide el costo por cambiar de tarea. El cerebro humano no es como el ordenador, que puede apagar un programa (el word perfect) y encender otro (un paquete estadístico) sin activación residual del programa previo.

Como hemos dicho, el paradigma experimental del cambio de tarea permite lograr este objetivo. En el laboratorio, cuando los participantes alternan entre tareas de Tiempo de Reacción (TR) se produce un coste de ejecución. El cual se traduce en un decremento en exactitud de la respuesta (incremento en el número de errores) y/o en un incremento en el Tiempo de Reacción (enlentecimiento en la respuesta). Alternar de modo continuo entre dos tareas es la peor manera de hacerlas, pero un modo óptimo de estudiar los efectos secuenciales de la reconfiguración mental. El estudio del cambio de la disposición mental nos permite una medida precisa de las contribuciones relativas de las tendencias de respuesta automáticas y de los mecanismos de control del procesamiento.

Los estudios sobre el coste por cambio de tarea muestran que cuando se manipula el tiempo de anticipación del cambio de tarea (mediante la manipulación del RSI –en inglés- o intervalo entre la ejecución de la respuesta en el ensayo N y la aparición del objetivo en el ensayo N+1), el coste se modifica. El coste disminuye cuando el tiempo de preparación anticipatoria o aviso previo para el cambio aumenta, pero nunca desaparece por completo (incluso para intervalos de anticipación mayores de cinco segundos). Al componente del coste que desaparece en el intervalo de anticipación se

le denomina coste endógeno y al coste residual coste exógeno, pues este último sólo desaparece tras una nueva respuesta al estímulo (Roger and Mosell, 1986; González, 2004) .

Sin embargo, este paradigma, que ha demostrado ampliamente su utilidad para medir la flexibilidad en el laboratorio, nunca se ha utilizado en contexto aplicados. Esto sería de gran relevancia ya que la medida de la flexibilidad en la evaluación neuropsicológica actual se realiza, en la mayoría de las ocasiones, a partir de pruebas de lápiz y papel como el Trail making test Formas A y B o la fluidez verbal. Esto impide obtener medidas de los componentes de este proceso cognitivo en detalle, ya que están en el rango de los milisegundos de duración y solo pueden ser captados con tareas computacionales.

Por otro lado, trasladar las pruebas del laboratorio a su aplicación clínica no es un proceso automático y, siguiendo las recomendaciones de Vanderploeg (2000) debemos evitar los tests que no estén validados como pruebas neuropsicológicas ya que “los tests de daño cerebral siempre miden alguna habilidad cognitiva, pero las medidas de habilidades cognitivas no son necesariamente tests de daño cerebral” (pag. 19). A esta dificultad hay que añadir la evidencia clínica sobre los problemas que tienen las pruebas neuropsicológicas en pacientes situados en los extremos de la distribución, es decir, en pacientes con mucho deterioro o con mucha habilidad.

Por todo esto, el objetivo principal de esta tesis doctoral fue estudiar el comportamiento de una prueba de flexibilidad cognitiva, el paradigma de cambio de tarea, como prueba neuropsicológica de evaluación, aplicándola tanto a personas de alto funcionamiento (sinéstetas) como con problemas de flexibilidad (pacientes con esclerosis múltiple). Además, se evaluará su capacidad como prueba de evaluación de la eficacia de un entrenamiento cognitivo aplicado a pacientes con daño cerebral (esclerosis múltiple).

Para alcanzar este objetivo global, se han abordado tres objetivos específicos que se describen a continuación:

1) Estudiar si el paradigma de cambio de tarea puede medir la flexibilidad en personas de alto funcionamiento.

Para alcanzar este objetivo se han seleccionado sinéstetas como modelo. Los sinéstetas muestran una gran flexibilidad cognitiva (Milán y otros, 2007; Hochel, 2008), creatividad (Ward y otros, 2008) y sensibilidad emocional (Milán y otros, 2007; Ward, 2008).

Por tanto, hipotetizamos que los sinéstetas mostrarán mejor rendimiento en esta tarea que los controles.

-Los resultados de este estudio se han publicado en el siguiente trabajo<sup>3</sup>:

Emilio G. Milán, María Ángeles Rodríguez Artacho, Sergio Moreno-Ríos, M<sup>a</sup> José de Córdoba, Alex Pereda and Antonio González-Hernández (2011). Cost of mental set reconfiguration between digits and their photisms in synaesthesia. Spanish Journal of Experimental Psychology.

2) Investigar si el paradigma de cambio de tarea se puede aplicar en pacientes con deterioro neuropsicológico en flexibilidad. Hipotetizamos que esta tarea detectará los problemas de flexibilidad mejor que las pruebas tradicionales de lápiz y papel.

Un rasgo principal de las evaluaciones neuropsicológicas amplias en EM es la contradicción de resultados, en particular sobre la función atencional. En unos estudios aparecen problemas atencionales y en otros la función atencional parece intacta.

Es posible que la contradicción de resultados sobre el estado atencional en EM se deba a que no todas las tareas atencionales miden lo mismo. Las pruebas psicométricas clásicas de atención (el PASAT, el test de Stroop...) habitualmente usadas para evaluar atención en EM, son pruebas generales que miden al mismo

---

<sup>3</sup> Nota: los tres artículos que componen la parte empírica de este trabajo, se presentan en su formato y contenido finales, es decir, como han sido aceptados tras los procesos de revisión, al incorporar las sugerencias de los revisores y adaptar el formato a cada revista (sólo hemos cambiado de dos columnas por página a una), por ello puede haber diferencias de formato entre ellos, en gráficas... a diferencia de la parte teórica previa.

tiempo todos los componentes atencionales combinados en proporciones diferentes. Sin embargo, las pruebas de Tiempo de Reacción (TR) derivadas de modelos clínicos de la atención, como el de Posner (Fan y otros, 2002), miden por separado cada componente atencional.

Por tanto, hipotetizamos que los pacientes con EM presentarán deterioro en los dos componentes del paradigma de cambio de tarea en comparación con el grupo control y que las pruebas tradicionales de lápiz y papel no lo encontrarán.

-Estos resultados se han publicado en el siguiente artículo:

María Ángeles Rodríguez-Artacho, Emilio Gómez-Milán, Miguel Pérez, Alex Pereda and Carmen Arnal (2011). Attention and Executive Functions in Multiple Sclerosis. *Journal of Cognitive Rehabilitation*, 28.

3) Estudiar si el paradigma de cambio de tarea detecta los cambios tras la aplicación de un programa de rehabilitación neuropsicológica de la atención aplicado a pacientes con daño cerebral (EM).

Como se ha indicado anteriormente, los pacientes con EM presentan problemas de función ejecutiva, incluyendo problemas de flexibilidad cognitiva. Sin embargo, no conocemos hasta la fecha ningún programa que específicamente intente rehabilitar dicha función. Por eso, en el tercer estudio, aplicaremos un programa de rehabilitación a estos pacientes.

Hipotetizamos que los pacientes que reciban el tratamiento mejorarán en comparación con el grupo control en las tareas de cambio de tarea y que dichas mejoras en la tarea de cambio serán mayores que en los tests tradicionales.

Estos resultados se han publicado en el siguiente artículo:

María Ángeles Rodríguez-Artacho, Emilio Gómez-Milán, Miguel Pérez, Alex Pereda, Antonio González and Carmen Arnal (2011). Social Motor Rehabilitation with the game Wii Sport against Individual Cognitive Rehabilitation with attentional tasks in Multiple Sclerosis Patients. *Journal of Cognitive Rehabilitation*, 29.

# **III MEMORIA DE TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN**

## CAPITULO 6

### **Cost of Mental Set Reconfiguration between Digits and their Photisms in Synaesthesia**

In this study we present an experiment investigating the reconfiguration process elicited by the task switching paradigm in synaesthesia. We study the time course of the operations involved in the activation of photisms. In the experimental Group, four digit-color synaesthetes alternated between an odd-even task and a color task (to indicate the photism elicited by each digit). In both tasks, the target stimuli were numbers between 1 and 9 written in white. One of the control groups ran the same tasks but this time with colored numbers (Naïve Control Group). The results of these studies showed the expected pattern for the control group in the case of regular shift: a significant task switch cost with an abrupt offset and a cost reduction in long RSI. However for the experimental group, we found switch cost asymmetry in the short RSI and non-significant cost in the long RSI. A second control group performed exactly the same tasks as the experimental group (with white numbers as targets and a second imaginary color task) -Trained Control Group-. We found no cost for this second control group. This means that the cost of mental set reconfiguration between numbers (inducers) and their photisms (concurrent sensations) occurs, that there is a specific cost asymmetry (from photisms to inducers) and that this cost cannot be explained by associative learning. The results are discussed in terms of exogenous and endogenous components of mental set reconfiguration. *Keywords: synaesthesia, task switching, mental-set reconfiguration, attention, executive functions.*

En este estudio presentamos un experimento en el que se investiga el proceso de reconfiguración mental empleando el paradigma de cambio de tarea en sinestesia. Estudiamos el tiempo de preparación necesario en la activación de un fotismo. En el grupo experimental, cuatro sinestetas dígito-color alternaban entre una tarea de números (par-impar) y otra de color (indicar el fotismo evocado por cada dígito). En ambas tareas, el estímulo era un número entre el 1 y el 9 escrito en blanco. Uno de los grupos control realizó la misma tarea pero con los números coloreados (Naïve Control Group). Los resultados muestran el patrón de datos esperado para el grupo control en el caso de cambio de tarea predecible: un coste por cambio de tarea que desaparece en el primer ensayo de repetición usando un intervalo respuesta- estímulo (RSI) largo. Sin embargo, en el grupo experimental, encontramos asimetrías en el patrón del costo usando RSI corto y un coste no significativo en el RSI largo. Un segundo grupo control realizó exactamente la misma tarea que el grupo experimental (con números en blanco y una segunda tarea de “color imaginario”) -Trained Control Group-. Encontramos que no existe costo en este segundo grupo de control. Esto significa que el coste por la reconfiguración mental al alternar entre tarea de números (inductores) y su fotismo (sensación concurrente) ocurre, que hay una asimetría del costo específica (del fotismo a los inductores) y que este costo no puede ser explicado mediante el aprendizaje asociativo. Estos resultados se discuten en términos de los componentes exógenos y endógenos de la reconfiguración mental. *Palabras clave: sinestesia, cambio de tarea, reconfiguración de la preparación mental, atención, funciones ejecutivas.*

In synaesthesia, ordinary stimuli elicit extraordinary experiences (Dixon, Smilek, Cudahy, & Merikle, 2000). When N., a digit-color synaesthete, views white digits, each number elicits a photism (a visual experience of a specific color). For example, in the case of N., the photism elicited by the number 3 is the visual experience of red. It has been proposed that synaesthetic experience is consistent and automatic, but may be induced independently of external stimuli. During preliminary interviews, the four synaesthetic participants in our experiment were asked about their specific synaesthetic associations. To further explore their synaesthetic condition, the subjects were also asked to fill in an online version of the Synaesthesia Battery (<http://www.synesthete.org>) from Eagleman, Kagan, Nelson, Sagaram, and Sarma (2007). The test results were positive for all the synaesthetes. The control groups also filled in the online version of the synaesthesia battery with negative results. All the synaesthetes showed number-color synaesthesia. The association between colors and the numbers one to nine for each of them can be observed in Table 1. All the synaesthetes showed 100% consistency in their claims in successive tests. In previous research Stroop (1935) type tasks were used like a behavioural test of synesthesia (Rich & Matigley, 2002). However Stroop effects can be learned (Meier & Rothen, 2009). These authors have already shown that a simple conditioned response task serves to create this distinction (between natural synesthetes and learned synesthesia). Therefore, our main goal here is not just to present a new test for synaesthesia but to show that photisms are real and have cognitive consequences. For that we will use the task switching paradigm (Tornay & Milán, 2001). However we also expect that our results parallel Meier & Rothen's significance of task switching paradigm as a better method of confirming synaesthesia.

In recent decades, it has been demonstrated that switching from one activity to a new one usually causes an impairment in performance, which can be measured both as a decrease in accuracy and an increase in reaction time (RT; e.g., Allport & Wylie, 1999; Gilbert & Shallice, 2002; Meiran, 1996; Meiran, Chorev, & Sapir, 2000; Rogers & Monsell, 1995; Tornay & Milán, 2001); see Jersild, 1927, for an early study. This effect has been termed switch cost (e.g., Roger & Monsell, 1995). Usually there is a cost asymmetry: the cost only occurs for one of the tasks combined, frequently the easier task – with shorter RT and more accuracy - (Allport, Styles, & Hsieh, 1994; Tornay &

Milan, 2001).

In a seminal paper on task switching, Allport, Styles, and Hsieh (1994) interpreted the switch cost reported in their study as a form of 'proactive interference' from a recently adopted task-set elicited by the same type of stimulus. They called this phenomenon task-set inertia. In a different study, Rogers and Monsell (1995) reported a consistent decrease in switch cost as preparation time (response-stimulus interval or RSI) increased.

However, in Rogers and Monsell's (1995) study, the switch cost never disappeared even when a long RSI was used. They concluded that there are two different components in switch cost: one (the endogenous component), which can be eliminated by an active process of reconfiguration (i.e. it acts during the RSI) and another which cannot (i.e. residual or exogenous cost). Interestingly, the results showed that the residual cost disappeared after the first repetition trial, so that no further improvement occurred in subsequent task repetitions. Rogers and Monsell explained the abrupt disappearance of the residual switch cost in the first trial as an exogenous process triggered by the stimulus associated with the task, which eliminates the remaining or residual switch cost (i.e. *the stimulus-cued completion hypothesis*).

However, we must point out that some conditions (random switch between tasks) yield a different pattern of results, namely, the absence of residual cost and a progressive decrease of RT with the number of repetitions of the same task (Tornay and Milán, 2001; Milán, Sanabria, Tornay, & Gonzalez, 2005). These data are consistent with the fact that most of the switch cost in the random condition in Tornay and Milan's study disappeared during the RSI, before the first repetition trial. Note that, while the pattern of results in the predictable switch condition appeared to agree with Rogers and Monsell's account of exogenous task-set reconfiguration, the results in the random switch condition suggest a full endogenous reconfiguration.

In short, our objective is to determine whether the mental set reconfiguration between a number and its photism produces a shift cost, and if this is indeed the case, exactly what kind of cost (endogenous or exogenous). In other words, our main goal is to assess the endogenous and exogenous components necessary to trigger a photism, by means of the task switching paradigm (Rogers & Monsell, 1995; Tornay & Milan,

2001). We ask our participants to shift between two tasks: a number task (to indicate whether the number is odd or even) and a photism task (to indicate the color of the photism elicited by the number). With the task switching paradigm described, we can determine which stimulus is dominant (the number or its photism), the time course of photism activation and whether the photism produces mental set inertia or proactive interference (time course of photism activation decay).

## Experiment

The main objective of this experiment was to investigate the possible differences in the mental set reconfiguration between four digit-color synaesthete participants (all of them of the sub-type associators) and non-synaesthete participants. We used regular sequences of task switching with short and long RSIs in order to maximize the probability of obtaining switching costs. For the control groups, we predicted that the switch cost would dissipate after the first repetition of the task, suggesting that the appearance of the stimuli is of great relevance for the complete reconfiguration of the task-set (cued-stimulus completion hypothesis). In the long RSI condition, we expected a decrease in the RT and a lower switch cost but a still significant residual cost. However, in the case of the participants with synaesthesia we expected a full endogenous reconfiguration (a non-significant residual cost in long RSI) due to a reduced or null effect of the exogenous factors, considering that an externally presented inducing stimulus is not necessary to trigger a photism (Dixon et al., 2000). A photism is a phantom color, an endogenous experience that can be elicited by mental imagery. We can also establish the cost asymmetry (from photisms to numbers or vice versa). Synaesthesia is normally (but not always) a one-way experience (from inducers to concurrent sensations).

## Method

### *Participants*

12 undergraduate students (6 women, 6 men) from the University of Granada took part in the experiment. They were given course credits in exchange for their participation. All the participants reported normal or corrected-to-normal vision. Four of them had number-color synaesthesia. They were aged from 20 to 30 years, half were women and with the left hand dominant. We reproduced the same proportions in the control groups.

### *Apparatus*

The stimuli were presented on a computer screen controlled by a Pentium III computer, also used to collect participants' responses. We used the MEL program (Schneider, 1988) to generate and control the presentation of stimuli. During the experiment, each participant sat in a comfortable chair in a dimly lit room. In each trial, either a plus sign (+) or an asterisk (\*) appeared in the centre of the screen, depending on the task that participants had to perform. The plus sign (+) signaled the number task while the asterisk (\*) indicated the color task. Both signs subtended at a visual angle of  $1.5^\circ \times 1.5^\circ$ . Later in the trial, a stimulus ( $1.5^\circ \times 1.5^\circ$  degrees) consisting of a number was presented in the centre of the screen, replacing the fixation point. We manipulated the interval between fixation point (or cue) and digit, as will be explained later. The target remained on the screen until a response was made.

### *Design*

We used a repeated-measures design with four independent variables. Two of these varied on a trial-by

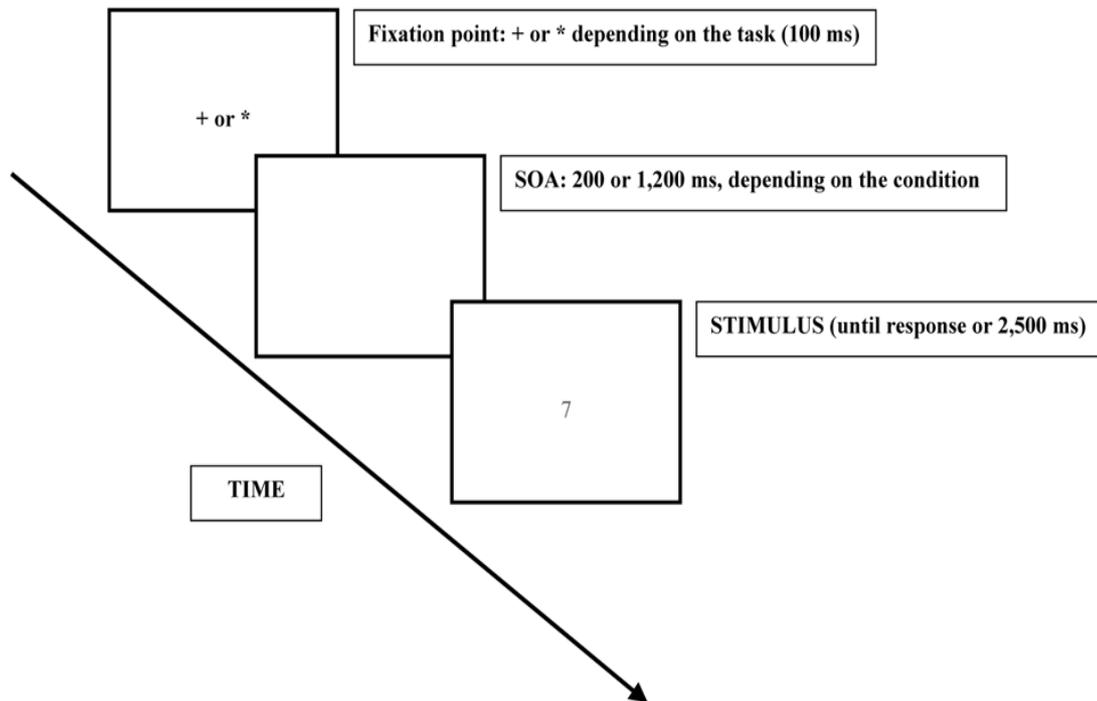


Figure 1. Experimental trial sequence from top left to bottom right.

trial basis: task (number vs. color); number of repetitions, which had three levels: 0 (trials in which the task was different from that used in the previous trial), 1 (trials in which the task was the same as in the previous trial) and 2 (trials in which the task was the same as that used in the two previous trials). There was another variable, which was blocked: the RSI (The Response Stimulus Interval), with two values, short (300 ms) and long RSI (1300 ms). The last independent variable was Group, a between-subjects variable, which had three levels: G1 (the participants with color-number synaesthesia, who performed the experiment four times with white numbers as target stimuli. G2, a control group of four non-synaesthetes, who performed the experiment four times but with colored numbers (naive control group). The numbers 4 and 5 appeared in blue and the numbers 3 and 8 in red. G3, a second control group of four non-synaesthetes (trained control group). They conducted the same experiment as G1, four times with white numbers as target stimuli, but with instructions to indicate the imaginary color blue for the numbers 4 and 5 and to press the red button in the presence of numbers 3 and 8 in a simulated color task. For all the groups, we used only the numbers 3, 4, 5 and 8 to facilitate the task for the control groups and to organize the response set in two keys for synaesthetes. See Appendix 1 for a more in-depth explanation of the

control groups. For each synaesthete, the correspondence between response set and colors was adapted following Tables 1 and 2.

Table 1

*Description of number-color synaesthesia for each synaesthete participant*

NUMBERS	SYNAESTHETE A	SYNAESTHETE B	SYNAESTHETE C	SYNAESTHETE D
1	BLACK	YELLOW	WHITE	WHITE
2	YELLOW	ORANGE	BLUE	RED
3	RED	BLUE	YELLOW	YELLOW
4	LIGHT BLUE	RED	ORANGE	BLUE
5	BLUE	LIGHT BLUE	VIOLET	RED
6	PINK	BLUE	GREEN	PINKISH GREY
7	GREEN	BROWN	LIGHT GREEN	NO COLOR
8	DARK RED	RED	DARK YELLOW	REDBLACK
9	WHITE	GREY	BROWN	OCHRE

Table 2

*Correspondence between colors in RedGreenBlue (RGB) code and numbers for the synaesthete participants*

NUMBER	A-RGB CODE	B-RGB CODE	C-RGB CODE	D-RGB CODE
1	0,0,0	238,238,0	255,250,250	220,220,220
2	255,185,15	255,165,0	30,144,255	178,34,34
3	139,0,0	24,116,205	255,215,0	167,167,89
4	99,184,255	255,0,0	238,118,0	79,148,205
5	152,245,255	152,245,255	145,44,238	205,0,0
6	255,182,193	67,110,238	34,139,34	181,181,181
7	85,107,47	139,69,19	154,205,50	
8	139,26,26	139,0,0	205, 149,12	54,26,1
9	248,248,255	190,190,190	139,90,43	255,255,1



*Procedure*

Participants were asked to perform one of two possible tasks. They had either to indicate whether the number was odd or even (number task) or whether the color was red or blue for the control groups and synaesthetes A and B (color task). For synaesthete C, the color task was to indicate whether the color was yellow or not yellow and for participant D, the color task was to indicate whether the photism was red or not red. In both tasks the participants responded by pressing either the “b” or the “n” key on the keyboard. Thus, both tasks shared the same stimuli and responses. Half the control participants had to press “b” when the number was even or the color was red and “n” when the number was odd or the color blue. The reverse stimulus-key mapping was used for the other half of the group. Each participant was randomly assigned to a particular mapping. The participants were given a maximum of 2,500 ms after the appearance of the stimulus pair to produce the response before proceeding to the next trial. The RSI was 300 ms or 1,300 ms, allowing for the addition of the inter-trial interval (ITI; i.e. the time interval between the participant’s response and the onset of the cue), which was 100 ms and the stimulus onset asynchrony (SOA; i.e. the time interval between the cue and the target), which was 200 or 1200 ms.

The tasks were alternated every 3 trials (e.g. CCC-NNN sequences). Each time, the participants completed 1,400 trials, split into two experimental sessions on two consecutive days, one for each of the two values of RSI (the order of sessions was counterbalanced across participants). Participants completed 5 blocks of 70 trials twice in each session, separated by a ten-minute rest period. Prior to each session, participants completed a practice block of 70 trials in order to familiarize themselves with the task. The data from this block were not considered in the analysis.

Participants were instructed to respond as quickly as possible while trying to avoid errors. Reaction Time (RT) and accuracy were our main Dependent variables.

## Results

The RT (for correct responses only) between 300 and 2000 milliseconds and accuracy data were submitted to a four-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA—sphericity is accomplished) with the factors RSI (short vs. long), Task (number vs. color), Number of repetitions (0, 1, and 2) and Group (1, 2 and 3).

The ANOVA of the RT data revealed main effects of Task,  $F(1,9) = 28.52, p < .0001$  (mean RT for the number task was bigger than RT for the color task), and Number of repetitions,  $F(2,18) = 25.50, p < .00001$ , and a significant interaction between Group, RSI and Number of repetitions,  $F(4,18) = 9.88, p < .0001$ . The interaction between Task, Group, Number of repetitions and RSI was also significant,  $F(4,18) = 5.08, p < .01$ . We then analyzed the data separately for each RSI condition. See Figures 2a (short RSI) and 2b (long RSI).

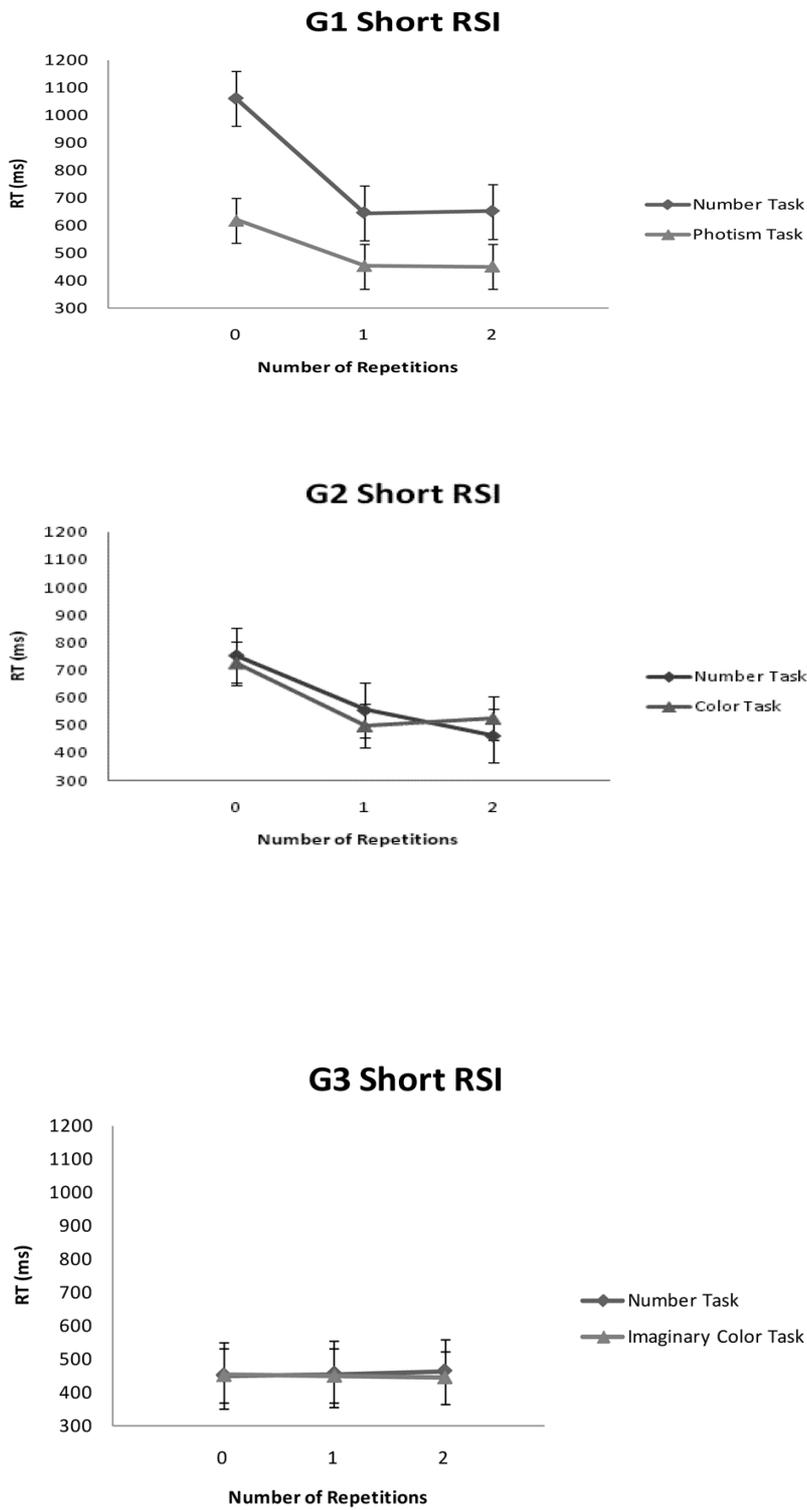


Figure 2a. Graph showing the mean RT for responding to the target stimuli in Experiment 1, as a function of the Group, RSI and the Number of repetitions factors for short RSI.

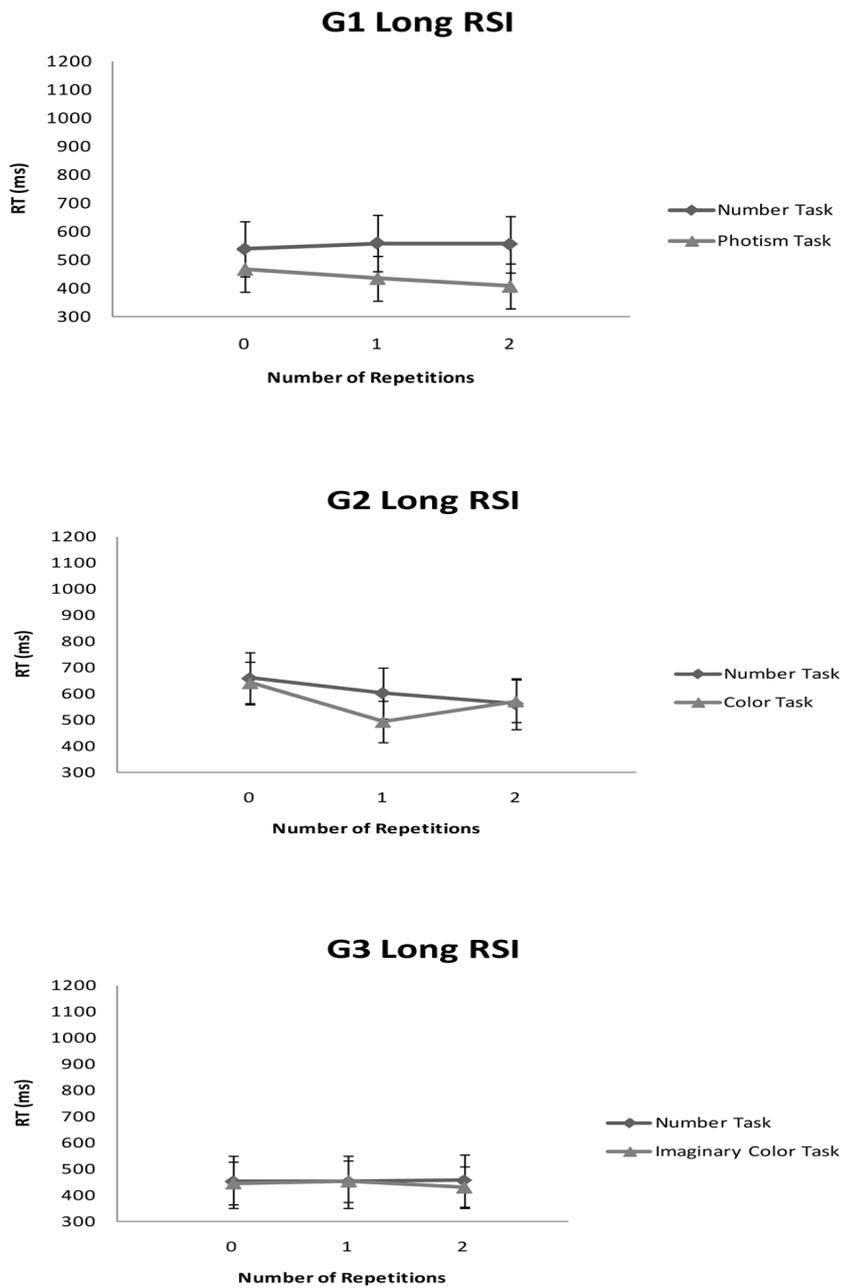


Figure 2b. Graph showing the mean RT for responding to the target stimuli in Experiment 1, as a function of the Group, RSI and the Number of repetitions factors for long RSI.

In the short RSI condition, the interaction between Group, Task and Number of repetitions was significant,  $F(4,18) = 9.22, p < .0001$ . Only for G1, the interaction between Task and Number of repetitions was significant,  $F(2,6) = 86.66, p < .0001$ . In other words, only for G1 (the group of synaesthetes) did we find cost asymmetry,

$F(1,3) = 78.36, p < .00001$ . The cost for the color task was 166 ms.,  $F(1,3) = 21.9, p < .005$ , being shorter than the cost for the number task (415 ms.),  $F(1,3) = 57.97, p < .00001$ . For G2 (naive control), the cost was similar for the two tasks (about 198 ms. for the number task and 233 ms. for the color task) and significant for both tasks,  $F(1,3) = 23.08, p < .0005$ . The cost for the color task was no different in G1 and in G2,  $F < 1$ , but the cost for the number task was greater in G1 than in G2,  $F(1,6) = 113.83, p < .006$ . However, the difference between 1 repetition trial and 2 repetition trials,  $F < 1$ , did not reach significance in G1 (synaesthesia group) and G2 (naïve control). Also the switch cost (i.e. the difference in RT between 0 repetition trials and 1 repetition trial) and the difference between 1 repetition trial and 2 repetition trials were not significant in G3 (trained control),  $F < 1$ .

In the long RSI condition, we found a main effect of task,  $F(1,9) = 17.11, p < .004$ , and number of repetitions  $F(2,18) = 4.36, p < .01$ . The interaction between Group and number of repetitions was only marginally significant,  $F(4,18) = 2.40, p < .08$ . However, the switch cost was significant only for G2 (naïve control),  $F(1,3) = 7.09, p < .01$ . The differences in cost magnitude between G1 (synaesthesia group) and G2 (naïve control),  $F(1,6) = 4.69, p < .06$ , and between G2 (naïve control) and G3 (trained control) were marginally significant,  $F(1,6) = 3.47, p < .08$ . There were no differences between G1 (synaesthesia group) and G3 (trained control),  $F < 1$ .

The ANOVA of the accuracy data revealed a significant interaction between Groups and Number of repetitions only in the long RSI,  $F(4,18) = 21.09, p < .00001$ . The switch cost was significant only for Group 2 (naïve control),  $F(1,3) = 8.25, p < .01$ . There were no other significant effects of any relevance. See table 3.

Table 3.

*Accuracy data (error rate average per condition)*

Repetitions	Group		
	G1	G2	G3
Short RSI			
0	5%	10%	6%
1	3%	9%	7%
2	3%	8%	6%
Long RSI			
0	3%	10%	7%
1	5%	5%	6%
2	2%	3%	4%

### General Discussion

The main conclusion to draw from Experiment 1 is that a different pattern of switch cost reconfiguration can be observed according to the group. The results in Groups 1 (synaesthetes) and 2 (naïve control) showed the typical presence of a reliable decrease in RT between 0 and 1 repetition trials and the lack of a further decrease between 1 and 2 repetition trials. Note that this result replicates the previous findings reported in the literature (e.g., Rogers & Monsell, 1995; Tornay & Milan, 2001). In Group 3 (control group with white number targets or trained control), there was no evidence of mental set reconfiguration or task switching cost. We can therefore discard the idea of color- number synaesthesia as an associative learning or practice effect, at least when measured with the task switching cost paradigm. However, we recognise that it depends on the type of associative learning paradigm. Meier and Rothen (2009) used a “weak” learning paradigm that did not yield a synaesthetic

effect, but others employed a more powerful learning paradigm (Cohen Kadosh et al., 2005). It is possible that our learning paradigm is weak and for that reason we are unable to give strong support to the previous statement (synaesthesia is not the result of associative learning).

The mental set reconfiguration between numbers and photisms in synaesthesia was similar to the real mental set reconfiguration in control group 2 in several factors, such as general mean RT, cost magnitude and cost reduction with RSI. The possible differences might be in the role of the target stimulus as the cue to complete reconfiguration and in cost asymmetry.

In Groups 1 (synaesthetes) and 2 (naïve control), the switch cost decreased with RSI, but although it was still significant with long RSI (residual cost) in Group 2, there was no residual cost for the synaesthete participants (G1). If we consider the residual cost as a real cognitive limitation and an index of exogenous reconfiguration, we should, in the case of our synaesthete participants, interpret the results in terms of full endogenous reconfiguration. However, the mental set reconfiguration was similar for both groups. In the case of Group 2, the participants alternated between two perceptual tasks; in the case of the synaesthete participants, we can speak of a conceptual task shift. However, in both cases we found mental set reconfiguration with an endogenous (the reduction of cost with RSI) and an exogenous (the abrupt offset of cost) component. As we have already pointed out, perhaps the only difference is the cognitive limitation discussed in the context of the relationship between synaesthesia and cognitive flexibility: It is easier for a synaesthete to shift his/her mental set, at least between numbers and photisms. The color task was easier than the number task for Groups 1 (synaesthetes) and 2 (naïve control), but the cost asymmetry only occurred with synaesthetes (G1), it being more difficult for them to shift from photisms to numbers than from numbers to photisms. However, in short RSI in both G1 and G2, the cost was significant for both tasks but bigger in G1 than in G2 for the number task and tending to be shorter for the color task. What looks clear is that the activation of photisms implies a mental cost and that the relationship between inducers and concurrent sensations appears not to be bidirectional. However, in the graph for G2 (naïve control), the result of the numerical task after switching from the color task was substantially lower than for the G1 group (synaesthetes) and

similar to the color task. This might imply that color activates numerical information. In other words this particular result could be in line with bidirectionality.

The results can be summarized in the following way: the synaesthetes' data pattern is similar to that of the colored- numbers control group (naïve control) in the short RSI condition (i.e., task-switch costs and no further decrease in RT with more task repetitions), but is similar to the white- numbers control group (trained control) in the long RSI condition (i.e., no task-switch costs). The question is whether this data pattern is consistent with the idea that, for synaesthetes, the color task-set fades away faster than for non-synaesthetes. What it is clear is that photisms produced proactive interference, a real impact in information processing.

Confronted with the question of which processes are involved in the reconfiguration of the task-set in the case of the participants with synaesthesia, our results probably just reflect an interaction between endogenous and exogenous reconfiguration processes (Sohn & Anderson, 2001). However, at this stage in the research we cannot make strong claims about the nature of such processes. In the future therefore, it would be interesting to combine behavioral paradigms such as the one used here with neuroimaging techniques to provide further information concerning the processes that might be involved in the reconfiguration of task-set in synaesthesia.

The task-shift paradigm is better suited to studying the interaction between endogenous and exogenous components in the activation of photisms (Ruthruff, Remington, & Johnston, 2001). The results with the task switching paradigm are less affected by associative learning than the Stroop task. This paradigm may also be relevant to the question of whether alphanumeric-color synaesthesia involves perceptions of color and to studying in a general way how photisms influence responses to subsequent stimuli (Smilek & Dixon, 2002).

#### APENDIX.

The control group was actually made up of 20 participants. With respect to G2, five performed the extended version of the task and five the reduced version with short RSI (these are the controls referred to in the article). The extended version consisted in alternating between numbers and colors, using the ciphers 1 to 9, the

colors red/green and yellow/blue (opponent colors). The number task consisted in indicating whether the number was odd or even, whereas the color task consisted in indicating the opponent colors with the left or right key. Colors were randomly assigned to each participant. For example, for a given participant the left key stood for red and blue, and the right key for green and yellow. The reduced version is described in the main article (Methods) and included fewer numbers and colors. We decided to employ the reduced version after observing that there were no significant differences in the pattern of results between the two versions. For the extended version, average RTs in the number task were 880, 670 and 630 ms. for the switch, first repetition and second repetition trials respectively. For the color task, average RTs were 790, 610 and 580 ms. There was a significant main effect of Group in RT,  $F(1,11) = 8.56, p < .001$ . This RT was longer for the extended version of the task, but there were no interactions with Group, Task or Trial Type. In other words, the symmetry/asymmetry relationship was similar for both tasks (absence of cost asymmetry), as was the magnitude of the cost. These results enabled us to discover whether subjects were in fact completing the tasks as instructed, rather than finding simpler routes (to respond with the right button to a “red” number) due to the limited set of stimuli. The similar results obtained in the extended and reduced versions of the tasks led us to believe that participants were indeed following the instructions.

Moreover, the reduced version was necessary given that the G3 group (trained control group) could not perform the extended version within a reasonable time, due to the difficulty of remembering the color-number associations.

Regarding the G3 group, two sub-groups were formed for the short RSI condition. The trained group (described in Methods) carried out the color tasks in the same way as synaesthetes A and B, whereas another group of six participants carried out the color task in the same way as synaesthetes C and D (that is, three participants indicated whether the color was yellow, while the other three indicated whether the color was red). There were no significant differences between the sub-groups, nor were there any interactions involving the Group variable. Average RTs for the sub-group trained as synaesthetes C and D were 550, 530 and 540 in the number task and 475, 480 and 497 in the color task, for switch, first repetition and second repetition trials respectively.

Once the equivalence between control groups was established (that is, the two groups were interchangeable and the global pattern of results, mainly regarding interactions, did not change), we decided to consider four participants who performed the reduced version of the task as the naive control group (G2), while the trained control group (G3) was formed by four subjects, two from the sub-group that simulated synaesthetes A and B and two from the sub-group that simulated synaesthetes C and D.

## **CAPITULO 7**

### **Attention and Executive Functions in Multiple Sclerosis.**

#### **INTRODUCTION**

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease affecting the central nervous system (brain and medulla). It occurs frequently in young people. The patches of hardened tissue (sclerotic plaques), typical of MS, are due to inflammatory lesions as well as due to axonic death and demyelination. Symptoms vary depending on the specific regions of the nervous system affected by the disease. Consequently, particular patients may experience different symptoms. The most common symptom is an inflammation of the optic nerve (optic neuritis), that can lead to blurred or "foggy" vision, or even to complete sight loss. The demyelination of motor nerves (transmitting "orders" from the brain to muscles) produces patients' walking difficulties and impaired arms mobility (Poser and Brinar, 1994)

The course of MS is difficult to predict. Koopmans, Li, Oger, Kastrukoff, Jardine, Hall, Grochowski and Paty (1989) suggest a classification in terms of the different temporal courses observed in

MS:

#### **1. Relapsing-remitting:**

The onset of symptoms is followed by a complete recovery or minimal repercussions; patients are clinically stable in between the symptomatic periods.

#### **2. Chronic-progressive:**

The symptoms tend to worsen and they generally do not decrease in intensity; maybe progressive from the on set (primary progressive MS) or following a period of relapsing - remitting MS (secondary progressive MS).

The severity of the symptoms is usually evaluated by Expanded Disability Status Scale (EDSS) - Kurtzke, 1983. The scale is rated from 0 to 9. A score from 0 to 2.5 indicate minimal dysfunction. The scores from 3.0 to 5.0 indicate a range of dysfunction from moderate to relatively severe. Finally, a score of 5 or higher indicate a high degree of dysfunction with severely affected mobility.

### ***Cognitive damage in MS***

The British Society of Rehabilitation Medicine suggests there are 15 functional areas affected by MS (“Working Party on Multiple sclerosis” report, 1993). The cognitive area is number four in the list, preceded by the motility, continence and emotional areas. The cognitive dysfunctions associated to MS varies largely between individuals (Beatty, Paul, Wilbanks, Hames, Blanco and Goodkind, 1999; Beatty and Monson, 1996; Ficher, Foley, Aikens, Ericson, Rao and Shindell, 1994; Amato, Ponziani, Pracucci, Bracco, Siracusa and Amaduci, 1995; Camp, Stevenson, Thompson, Miller, Borrás and Auriacombe, 1999). The first reports referring to cognitive dysfunction in MS are relatively old. In 1951 Canter studied scores achieved in the Army General Classification Test by soldiers recently diagnosed with MS. In 1986 Rao suggested that MS patients had a specific cognitive profile: language and social abilities were preserved, but there was a marked lack of “insight” as well as poor problem solving. Other authors emphasize that the main problem in MS is decreased processing speed (Demarre, DeLuca, Gaudino and Diamond, 1999; De Sonnevile, Boringa, Reuling, Lazeron, Ader and Polman, 2002; Archibald, Wei, Scout, Wallance, Zhang, Metz and Mitchell, 2004; DeLuca, Chelune, Tulskey, Lengenfelder and Chiaravalloti, 2004; Rao, 2004).

### ***Attentional deficits in MS***

It is possible that the contradictory results of studies on attentional deficit in MS are due to the fact that not all attentional tests and tasks measure the same thing. It is largely accepted that attention is not a homogeneous, unitary function. There are at least three different components of attention: alerting, orienting and executive control, which are essential for proper information selection, sustained attention and dividing attention, respectively (Fan, McCandliss, Somer, Raz and Posner, 2002).

Statistical data showing differences between patients and healthy control subjects may reflect a vast variety of attentional problems with different degrees of impact on the patients’ lives. These attentional conditions can range from minor problems, such as having to write down phone numbers at the same time they are being said, to serious deficits that can make a person absolutely incapable of following

the plot of a movie.

De Sonneville et al. (2002) evaluated cognitive processing and attentional functions in different subtypes of MS. They found multiple attentional deficits. At the same time, these deficits affected more complex cognitive abilities (planning of daily activities and working skills). The general slow-down of cognitive processes requiring executive control is more frequent in progressive MS patients (50%) than in the relapsing-remitting subtype (24%). Accuracy performance is usually less affected than speed (reaction time). Similarly, Macnivea, Davis, Ho, Bradshaw, Szabadi and Constantinescu (2008) and Drew and Filer (2009), based on their results with a variety of both psychometric and attentional RT tasks, attributed a significant portion of the deficits in executive functions in MS patients to their slower information processing speed.

Foong, Rosewicz, Quaghebeur, Davie, Kartsounis, Thompson, Miller and Ron (1997) examined the relationship between the executive deficits and the extent of frontal lesions in MS, using magnetic resonance imaging (MR). They employed a series of tests such as Raven's progressive matrices test, which examines reasoning abilities, a verbal fluency task, Cognitive Estimations task, Stroop task, a spatial amplitude test (to remember a sequence of lit squares), a working memory test and a strategic planning test (a variation of the London Tower task). Test scores in verbal fluency, working memory and London Tower tasks correlated with the amount of frontal damage. Nonetheless, this correlation was not significant when the total amount of damage (including periventricular lesions) was taken into account. The most significant deficits were observed in the verbal fluency tasks, the Stroop task, the cognitive estimation task, the spatial amplitude task, the working memory task and the strategic planning task. However, the observed degree of dysfunction varied from one task to another. For instance, in the London Tower the differences between patients and controls were only significant in the most difficult levels of the task. In summary, the results indicate that executive control is not a unitary function but includes a series of independent dimensions some of which may be more affected than others. These deficits are independent from visuoperceptual, emotional and psychiatric problems of the patients.

Stablum, Meligrana, Sgaramella, Bortolon and Toso (2004) studied cognitive

flexibility (another executive function) in MS by means of the taskswitching paradigm, in which participants had to alternate between two different tasks. In this context, a cognitive cost measured as longer reaction times and lower accuracy is observed when non-clinical participants switch from one task to a different one. Stablum et al. reported that this cost was bigger in MS patients than in controls. Tinnefeld, Treitz, Haase, Wilhelm, Daum and Faustmann (2005) and Nebel, Wiese, Seyfarth, Gizewski, Stude, Diener and Limmroth (2007) also showed attentional deficits in attention related structures in MS patients. In summary, in MS there are cognitive and brain deficits affecting attention. These deficits are more pronounced in situations requiring sustained attention, but they are also present in selective attention and executive tasks. Interestingly, Forn, Barros-Loscertales, Escudero, Belloch, Campos, Parcet and Avila (2006) showed evidence of cortical reorganization (a compensatory mechanism which over activates specific brain areas) in MS patients that were able to perform equal to controls in attentional tasks.

It should be noted that patients with different type of brain lesions often show the same cognitive deficits (Ozonoff and Jensen, 1999). Hence, we are dealing with a discriminative validity problem. In fact, similar cognitive profiles can be found when executive function deficits of different neurodegenerative disorders are compared by means of traditional test like the WCST, the Stroop test or the Hanoi Tower task

There are two main obstacles that we find when trying to explore the attentional functioning of MS patients: first, the non-unitary character of attention; and second, attentional functions are characterized differently depending on the empiric or theoretical approach taken. In other words, the range of tasks to be selected is considerably wide. These tests and tasks can be broadly classified into pencil and paper psychometric tests, and chronometric or RT tasks. To this point, no one has demonstrated that these different tests and tasks measure the same construct, that is, the pattern of correlations between the scores of the same participants in the different psychometric tests and chronometric tasks (González, Heaton, Moore, Lentendre, Ellis and Wolfson, 2003). This pattern of correlations between classic psychometric tests (widely accepted as indexes of attentional functioning by clinical psychologists) and RT tests (mainly related to theoretical models of attention) is precisely what we intend to evaluate in this study.

From a theoretical perspective, it is widely admitted that the concept of attention incorporates the functions of alertness, orientation and control of information processing. Therefore, we should at least obtain a measure of each of these three components. Moreover, these attentional functions are not unitary themselves, which is especially true in the case of the control component, which, to emphasize the point, is usually referred to as “executive functions” (Miyake, Friedman, Emerson, Witzki and Howerter, 2000). If a single measure of executive function is obtained, results will probably suggest an impaired executive function in MS patients, but the pattern of cognitive deficits will not allow differentiating MS from other neurodegenerative diseases. Thus, it is fundamental to work with a sample of specific executive functions, which are probably independent of each other (e.g., cognitive flexibility, maintenance of information, inhibitory functions...) if we try to obtain the executive profile of MS.

While some studies of MS report attentional deficits, others suggest that attention is unaffected by this disease. Thus, the presence of attentional deficits in MS remains a disputed matter. We suggest that these discrepancies stem from the use of different attentional tests: given that attention is not a unitary function, and that the convergent validity of the different tests has not been demonstrated, it is not safe to assume that we are measuring the same function.

Furthermore, the same tasks do not always produce the same results across different studies, probably due to the heterogeneity of the patients in terms of MS type, stage of evolution of the disease, different functional deficits, different brain lesions. In order to avoid this possible confound, this study focuses on the cognitive deficits associated with a specific type of MS: the Relapsing-remitting MS (RRMS).

### **PURPOSES.**

The purposes of this study are: 1) to obtain a set of attentional tests tapping into the whole range of attentional functions; 2) to assess the clinical contribution of some reaction time tests derived from theoretical models of attention, which will then be used along with classical psychometric tests and finally 3) to evaluate the convergent validity of the different tests employed.

This study was designed to control for the variability in procedures and

samples that has hampered the research into the cognitive deficits associated with MS.

The following hypotheses are tested:

1. RRMS is accompanied by a general slowing in information processing.
2. RRMS is accompanied by an attentional deficit.

About the specific pattern of attentional deficit in MS, we also hypothesize that:

1. Attentional deficits in RRMS are specific, not general, which would explain the contradiction between previous results.

2. Psychometric tests measure general attention, that is, they tap several components of attention, and therefore, scores on these test show moderate correlations with any other attentional task.

3. Attentional RT tasks measure specific components of attention; therefore, scores on these tests should only correlate with those obtained in tests which tap the same attentional component.

4. RT tasks are better suited to “capture” the specific attentional deficits associated to RRMS.

## **METHOD**

All of the human data cited in this study was obtained in compliance with the Helsinki declaration.

26 RRMS patients participated in this study. They were selected from a bigger sample of participants provided by the Neurology Department of the “Hospital Virgen de las Nieves” in Granada, Spain. Participants provided informed consent. None of the patients showed motor impairment, and all of them scored between 1 and 4 in the Expanded Disability Status Scale (EDSS). Results from these patients were compared to results from a control group of 26 participants.

The control group was composed of 26 healthy participants (12 men, 14 women). Their ages ranged from 22 to 55 years-old. Participants met the following inclusion criteria: absence of mental retardation, cerebral damage, psychiatric disorder, neurological disease; no history of alcoholism and no evidence of drug abuse

during the development of the study. Participants in the control group were local individuals who were patients' friends and relatives; psychology students; or patients in the Psychological Assistance Service (Faculty of Psychology, University of Granada), suffering from anxiety problems (in the subclinical range) and with no neurological disorders. They were paid for their collaboration.

The experimental and control groups were matched for:

1. age, ( $t(50)=1.05$ ,  $p=0.29$ );
2. gender;
3. education level, ( $t(50)=1.60$ ,  $p=0.10$ ), 12 and 14 years of education for the experimental and control groups respectively;
4. fatigue level;
5. MMSE score;
6. STAI trait anxiety scores; and
7. BDI depression (see results below for Cohen's  $d$ 's).

## **MATERIALS**

### ***Psychometric Attentional Tests***

**The Rating Scale of Attentional Behavior (RSAB)** (Ponsford and Kinsella, 1991). This questionnaire evaluates the participants' perception of their own attentional problems and it possesses great between-observer reliability. It consists of 18 questions about distractions, slowness, focussing difficulties and problems with dual tasks.

**R. Brickenkamp's d2**, (Spanish adaptation by Seisdedos, TEA). The "d2" test is designed to measure processes usually referred to as attention, focusing, effort and attentional control. Often defined as concentration or focusing, selective attention can be thought of as the capacity of focusing in only one of two relevant stimuli, while the consciousness of distractors stimuli is deliberately suppressed. On the other hand, the construct referred to as vigilance or sustained attention, which is also related to selective attention, refers to the capacity of exerting a sustained attentional activity during a relatively long period of time. The d2 test is thus a measure of

selective attention and mental concentration. Its main indexes are: TOT (total correct responses minus errors of omission and commission); CON, concentration index (total correct responses minus errors of commission); and VAR (index of the variability between the lines with more and less number of attempted elements).

**Visual Search and Attention Test (VSAT)** (Trennery, Crosson, DeBoe and Leber, 1990). Our second index of attention, the VSAT, is a visual search task. In visual search tasks participants must keep a target in the focus of attention while ignoring distractors and maintaining a prolonged state of alertness. This task is thought to possess a great ecological validity.

**“Zoo map” test** (Wilson, Alderman, Burgess, Enslie and Evans, 1996), from the Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) battery. The Zoo map is a test of a specific executive function, planning. Participants must plan a route to visit 6 out of 12 possible locations in a zoo, with certain constraints on the strategy to follow. There are two versions of this test: in the first version participants must follow an externally imposed strategy; in the second version little external structure is provided. Participants mark their route using coloured pencils. Direct scores are obtained by subtracting the number of mistakes in the sequence (i.e. deviations, visiting the same location twice...) from the number of correct answers. The direct scores are then translated into a scale, ranging from 0 to 4, which also considers the time taken to complete the test.

### ***RTAttentionalTest***

**Attentional Network Test (ANT)** (Fan et al., 2002). This test measures alertness, orientation and control and is a development of Posner’s “costs and benefits” task (Posner, 1980). In this task, a fixation point (a “+” sign) located on the centre of the screen is followed by a warning signal (an “\*” sign), which warns the participant about the imminent onset of the target stimulus. This warning signal may appear in the centre of the screen (“non-spatial” or “central” condition), on one side of the screen (“spatial” condition), on both sides (“double signal” condition), or it may not appear at all (“no signal” condition). Thus, the difference in RT between the “no signal” and “central” conditions reflects the effect of alertness; while the difference

between the “double signal” and “spatial conditions” allows to measure the effect of orientation. The warning signal is followed (after 400 ms.) by the target, an arrow located on the centre of the screen which may point left or right. Importantly, this target is flanked by two additional arrows, one below and one above the target. Participants are then required to indicate the direction in which the target arrow is pointing (by pressing the corresponding button on a mouse). Each stimuli subtends 2 degrees of visual angle, the target and the warning signal appear at a distance of 2 and 3 degrees from the fixation point respectively. The flanker arrows may point in the same direction as the target arrow (“congruent” condition), in the opposite direction (“incongruent” condition), or they may not point in any direction (“neutral” condition). This manipulation of congruency allows to measure interference effects, which are related to the control function of attention. Therefore, the ANT provides 3 attentional measures which are often orthogonal, that is, they do not correlate with each other.

**Task-switching paradigm** (Tornay and Milán, 2001). With this task we intend to measure cognitive flexibility, another executive function. When switching from an activity to a new one, there is often a transient impairment in performance, which can be measured both as a decrease in accuracy and as an increase in RT, the so-called “task-switching cost”. When performing a task, different processes have to be organized and linked together to produce coherent behaviour, in other words, we must adopt a certain “task-set”. When a task switch is in order, this task-set has to be reconfigured to meet the new demands. Many consider the time needed to complete this task-set reconfiguration to be the main cause for the task-switching cost. To study this effect in the laboratory, the participant has to alternate between two simple cognitive tasks, task one (T1) and task two (T2). In our study, the participant has to indicate the colour of a character (a number from 1 to 9) in trial N (T1), but report if it is odd or even in trial N+1 (T2), again its colour on trial N+2, etc. When participants’ performance is measured in this condition a switch cost is found with respect to the pure or baseline conditions in which the participant carries out a single task throughout the experimental session. In this case, the task sequence will be: T1, T1, T1, T2, T2, T2, that is, a predictable switch of task every 3 trials. For both tasks, participants respond by pressing the B and N keys on the keyboard, which stand for

left and right respectively. The target subtends 2 degrees of visual angle and it is presented in the fixation point. An asterisk like fixation point indicates task one and the plus sign like fixation point indicates task two. The target appears one second after fixation point.

**Computerized Stroop Task.** J. R. Stroop (1935) devised an experimental paradigm which has generated a great amount of psychological research. Currently, computers allow one to present long series of Stroop stimuli and register responses in a trial by trial basis. When RT is the dependent variable, higher latencies are observed in incongruent than neutral trials (interference effect), and lower latencies are observed in congruent than neutral trials (priming effect). In this study, we use a different version of this paradigm, the “spatial Stroop task”, here participants must indicate the direction in which an arrow points. Importantly, the arrow may appear right or left of the fixation point, thus producing congruent (i.e. an arrow pointing left, presented on the left side) and incongruent trials (i.e. an arrow pointing right, presented on the left side).

**N-back Task** (Carlson, Martinkaupps, Rama, Salli, Korvenoja and Arones, 1998). This task measures the ability to maintain information online, introducing variations in memory load. Working memory (WM) is widely thought of as the interaction between short-term memory (STM) and the central executive, but it has proven difficult to dissociate the limited capacity STM component from the processing control function. Some WM tasks however, put more emphasis on one or the other of the control or the capacity components. The N-back task measures the ability to maintain information online, with the advantage that it allows to manipulate the relative weight of the control and capacity components. In this task, participants have to indicate whether the target in the current trial is the same as in the previous trial (N-1), or two trials before (N-2), etc. This “same or different” discrimination is made in a continuous manner, in a trial by trial basis. In the present study, participants have to indicate whether the target (the letters X or O) in trial N is the same as the one presented 1 (N-1) or 2 (N-2) trials before. Stimuli are presented on the centre of the screen and subtend 2 degrees of visual angle. The keys B and N of the keyboard are used to indicate that the target is equal or different respectively. The comparison

of accuracy and RT in the N-1 and N-2 conditions allows computing the effect of memory load on the online maintenance of information.

### ***Non-attentional Tasks Employed in this Research***

Folstein's **Mini-Mental State Examination (MMSE)** (Spanish version by TEA). It measures general cognitive deterioration. It is a short screening test, which provides a rapid assessment of the mental status of a patient. It is usually employed in brief neuropsychological batteries as well as in larger assessment protocols in MS. Our interest in this test stems from it being the most common general test used in MS, along with the PASAT, to assess cognition. The test consists of a series of questions on a number of areas: orientation, fixation, arithmetic, language, memory and basic motor skills.

**State - Trait Anxiety Inventory (STAI)** (Spielberger, Gorsuch and Lushene, 1982) (Spanish version by TEA). It measures trait or personality anxiety, and state or situational anxiety. It consists of 20 Likert type questions. The global score indicates the level of anxiety (low or high).

**Beck Depression Inventory (BDI)** abbreviated form (Beck, 1978). This is a questionnaire about symptoms of depression (including cognitive symptoms). The global score provides a measure of intensity of the patients' depressive state (non-psychotic).

**The Fatigue Severity Scale** (Krupp, LaRocca, MvinNash and Steinberg, 1989). Nine items with scores between 0 and 7, reflecting increasing levels of fatigue.

### ***Relation Between Research Aims and Selected Tasks***

The non-attentional tasks included in this study were selected with the aim to control two hypotheses about cognitive deterioration in MS: the motivational hypothesis and the general cognitive deficit hypothesis. The control and experimental groups were matched regarding measures of fatigue, depression, anxiety and general cognitive impairment so that if deficits in executive functioning were observed, they would not be explained by any of these factors.

Psychometric attentional tasks were included to answer two main questions:

First, is attentional function generally affected? And second, do the different tests of attentional function measure the same construct? According to Posner's neuropsychological theory of attention, one of the most widely accepted theories of attention, RT tasks can help to obtain an attentional profile of MS. Moreover, RT tasks will provide us with a number of different measures of executive function, allowing us to consider the different components of cognitive control and to study their pattern of correlations. This further division of executive function is lacking in Posner's theory, which only measures one particular executive function, the control of interference, a function that might be completely independent of other functions. If different attentional tests measure the same attentional component, the correlations between them should be higher than the correlation with attentional tests tapping a different attentional component.

The pattern of correlations between RT and psychometric tests will also be studied to ascertain whether they measure the same construct, and if they measure it with the same sensitivity (as the dependent variable differs in each case). At the same time, we can obtain measures of accuracy and speed of information processing in each task.

## **PROCEDURE**

Each participant took part in two, one-hour experimental sessions that took place on two different days (separated by a week). The order of presentation of the two sessions was counterbalanced; analysis of counterbalancing did not result in significant findings. For half the participants, the first session included two RT tasks (a switching task and a Stroop task), RSAB and the VSAT. In the second session, participants completed two RT tasks (ANT and N-back task), d2, and the Zoo Map. The remaining half of the participants performed these sessions in reverse order. The MMSE, BDI, STAI and the fatigue scale were completed by all the participants and relatives in a previous informative meeting. Each participant was selected so as to match a patient with a control of the same age, sex, educational level (in years of study) and similar scores in the mentioned tests. RT tasks took about 10 minutes each, psychometric tasks lasted an average five minutes (except the Zoo map which

takes about 10 minutes). Five minute rest periods were introduced between each pair of tasks within a session. RT tasks consisted of 360 trials presented in blocks of 20-30 trials.

## RESULTS

### *Non-attentional Tasks*

The non attentional tests used were the Fatigue Severity Scale, MMSE, the STAI and the BDI.

### *Patient Scores*

With respect to the MMSE, none of the patients exhibited general cognitive deterioration. For the STAI state anxiety component, all of the patients obtained scores that were below the 50<sup>th</sup> percentile (direct score below 20). With respect to trait anxiety, most of the patients showed trait anxiety above the 60<sup>th</sup> percentile (averaged 28, standard deviation 6). Regarding the BDI scores, the patients showed moderate to severe or significant depression (averaged 14, standard deviation 5). The correlation between anxiety and depression tests was a significant .77. A great amount of patients shows high scores both in depression and trait-anxiety. In the fatigue scale, the mean score was 4, with an S.D. of 2.1.

### *Control Subject Scores*

With respect to the MMSE, none of the controls exhibited general cognitive deterioration. In the STAI, regarding state anxiety, all of the controls obtained scores that were below the 50<sup>th</sup> percentile (direct score below 20). With respect to trait anxiety, controls showed trait anxiety above the 55<sup>th</sup> percentile (averaged 26, standard deviation 4). Regarding the BDI scores, the controls showed moderate to severe or significant depression (averaged 12, standard deviation 5). Regarding the fatigue scale, the mean score was 2.8 (S.E., 1.8). Cohen's  $d'$  revealed no differences between the experimental and control groups in any of the tests completed ( $d < 0.6$ ).

Effect sizes were obtained using Cohen's  $d$  statistic, departing from the differences in the groups' average scores and the conjoined standard deviation

(Zakzanis, 2001). Once the  $d$  was obtained, we calculated the overlap statistic (OL%), which represents the degree of overlap in the distribution of means between pairs of groups. For example, for a  $d$  of 3, the OL% value is 7.2. In other words, the effect is extra-large and the measure is sensitive to the differences between groups. A larger value of  $d$  implies a lower degree of overlap between distributions. Cohen (1998) distinguishes between a small effect size ( $d=.25$ ) reflecting an overlap of 82%; a medium effect size ( $d=.50$ ) reflecting an overlap of 66.6%; a large effect size ( $d=.80$ ) reflecting an overlap of 52.6%. In this manner, the overlap between two distributions is inferior to 50% only with large values of  $d$ , which prevents to overcome the randomness that occurs when sorting of participants into patients and controls based on their execution on a specific task. Therefore, this statistic is independent of sample size. In this sense, only larger effects are clinically relevant.

**Table 1a. Analysis of Psychometric Attentional Test Data**

Test	MS Group mean (standard deviation)	Control Group mean (standard deviation)	F	P
TOT d2	360 (107)	415 (76)	5.15	0.02 (*)
CON d2	125	160	4.03	0.05 (*)
VAR d2	14.90	15.15	0.02	0.80
TA d2	175	180	0.57	0.63
Zoo map	2.10 (1.20)	2.5(0.9)	1.64	0.20
Visual Search and Attention	90 (36.3)	170 (19.50)	72.27	0.00 (*)
Rating Scale of Attentional	21 (12.67)	14 (6.12)	4.48	0.03 (*)

\*p <= 0 .05 level of significance

**Table 1b. Effect Sizes Psychometric Attentional Test Data Analysis**

Test	Cohen's d	OL%	Effect Size
D2	0.6	61.8	Medium
Zoo map	0.3	78.7	Small
VSAT	2.6	10.7	Extra-Large
RSAB	0.6	61.8	Medium

### ***Psychometric Attentional Tests***

This section depicts the results obtained with Attentional Rating Scale questionnaire, the d2 test, the VSAT and the Zoo map test (see tables 1a and 1b).

Results show that significant differences between patients and control were observed for the RSAB questionnaire, the VSAT and two components of the d2 test.

Table 1a shows the direct scores from the RSAB, composed of 17 items. Item 18 requires a rating (of 0 to 3) about the participants' self perception of changes in attentional capacity before and after the disease. Average scores were 1.8 for the patient group, and 0 for the control group. This difference was significant. Therefore, patients felt that they had attentional problems, and this was supported by the results.

The VSAT test shows significant differences between patients and controls both in the direct score and percentile analyses,  $F(1, 50) = 85.46, p < .000$ , and the effect size was large. Only one in every 10 patients shows scores within the range of the control group. Direct scores were 90 (10<sup>th</sup> percentile) for the MS group, and 170 (50<sup>th</sup> percentile) for the control group. The d2 test does not seem to discriminate between the groups in the percentile analysis, but it does in the direct score analysis for some components, although effect size is medium (that is, the difference between groups is near to chance levels).

Finally, the Zoo map test does not differentiate the groups, either on direct score or percentile analyses.

In summary, some behavioural differences are observed in general attentional tests, like the d2 and the VSAT, with the latter proving more sensitive than the former. Pearson correlations between VSAT and the different d2 components are .44 with TOT (significant), .34 with CON (significant), .13 with VAR (not significant) and .56 with TA (significant). It can be concluded that both attentional tests show a significant but moderate positive correlation, which indicates a maximum common variance of about 25% in our sample.

### ***RT Attentional Tasks***

The RT tasks in our protocol can be divided in two groups:

- 1) The ANT which measures alertness, orientation and control, the three

attentional networks in Posner's theory (see table 2a).

2) Tasks acting as indicators of specific executive functions (see tables 2b and 2c).

Results from the ANT task (see table 2a) showed that mean RT was significantly higher for the MS group,  $F(1, 46) = 53.36, p < .000$ . The size of the effect was large, with a  $d$  of 2.15 and an OL% of 15. The effect of congruency between the target and flanker arrows was significant,  $F(2, 92) = 250.88, p < .000$ . The difference in RT between conditions was 102 ms. The congruency effect did not differ between the MS and control groups,  $F(1, 46) = .96, p < .033$ .

The effect of alertness, that is, the difference between the no signal and double signal conditions was significant both in the MS group,  $F(1,46)=37.62, p < .000$ , and the control group,  $F(1,46) =77.57, p < .000$  (30 ms and 40 ms of difference respectively). The difference between groups with respect to alertness was marginally significant,  $F(1,46) = 3.57, p < .006$ .

**Table 2a. Attentional Network Test Mean Reaction Times (RT)**

Condition	MS Group mean RT msec (st.dev.)	Control Group mean RT msec (st.dev.)
Neutral flanker	737.3 (183)	500.9 (95.6)
Congruent flanker	745.2 (188.5)	505.9 (100.9)
Incongruent flanker	847.1 (204.8)	608.8 (126.1)
No signal	795.9 (193.6)	573.1 (120)
Central signal	782.4 (201.3)	547.2 (119.8)
Double signal	765.8 (193.8)	533.3 (118.9)
Spatial Signal	752.1 (200.4)	496.6 (102.8)

The orientation effect, that is, the difference between the central and spatial signal conditions was of 30 ms for the MS group,  $F(1, 46) = 25.29, p < .000$ ; and of 51 ms for the control group,  $F(1, 46) =68.61, p < .000$ . The MS and control groups differed in the magnitude of the orientation effect,  $F(1, 46) =5.29, p < .02$ .

Between group differences in alertness and orientation had a medium sized effect, with  $d$  values of .45 and .72 respectively, that is, an overlap of about 60%. There were no differences in the accuracy of responses, which was of 98% for controls and

96% for patients.

**Table 2b. Analysis of Mean Reaction Time Data for Executive Function Measures**

<b>Executive Function Measures</b>	<b>MS Group: mean RT (st.dev.)percentage</b>	<b>Control Group: mean RT (st.dev.)percentage</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
N-1 task	616.3 (234.4)78%	439.2 (74.2)84%	3.97	0.051
N-2 task	998.8 (299.1)65%	656.1 (220.5)68%	5.39	0.02 (*)
Task-shift trials	833.8 (198.4)87%	444.5 (92.8)93%	6.96	0.01 (*)
Task-repeat trials	761.1 (193)93%	395 (90.8)97%	7.49	0.08 (*)
Congruent spatial Stroop	745.6 (236.9)92%	358.1 (78.2)96%	6.30	0.01 (*)
Incongruent spatial Stroop	860 (277.5)91%	422.5 (94.4)96%	4.28	0.04 (*)

\*p <= 0.05 level of significance

**Table 2c. Effect Sizes for the Executive Function Measures**

<b>Measures</b>	<b>Cohen's d</b>	<b>OL%</b>	<b>Effect size</b>
Switching cost	4	2.3	Extra-large
Memory load	0.8	52.6	Large
Spatial Stroop	1.7	24.6	Extra-large

In summary, Fan and Posner's ANT did not succeed completely in discriminating between the MS and control groups. MS patients were slower, but they were equally as accurate as the control group. MS patients showed as well a smaller orientation or attentional capture effect and a marginally smaller alertness.

Turning now to the tasks acting as indicators of specific executive functions, results showed that the MS and control groups differed in the three measures obtained (see tables 2b and 2c).

The MS and control groups were compared in two versions of a WM task, the

Nback task, which required subjects to indicate whether the target in trial N was the same as or different from the target in trial N-1 (version 1), or the target in trial N-2 (version2). Version 1 is easier than version 2, as the latter entails a higher load of WM, but both versions imply online maintaining of information. With respect to accuracy of responses, the effect of memory load (N-2 vs. N-1) was significant,  $F(1, 50) = 94.09, p < .000$ , although similar for the two groups (13% errors for the MS group; 16% errors for the control group). The main between-group difference was observed in RT. The increase in RT when moving from then N-1 to the N-2 condition was 400 ms. for the MS group and 200 ms. for the control group,  $F(1, 50) = 5.40, p < .002$ . The differences in RT between the N-1 and N-2 conditions were significant both for the MS group,  $F(1, 50) = 57.59, p < .000$ , and the control group,  $F(1, 50) = 18.52, p < .000$ . Finally, the difference in mean RT between both groups was also significant,  $F(1, 50) = 26.48, p < .000$ . Effect size for the latter difference was large (Cohen's  $d = 1.3$ ; OL%= 34.7) and, as can be seen in table 2.c, the size of the memory load effect was sufficiently large to differentiate between groups.

The measure of cognitive flexibility from the Task-switching paradigm test, the task-switching cost, is computed from the difference between task- shift and task-repeat trials, the tasks being to indicate the colour of the stimulus or to judge if it is odd or even. Both tasks were presented in regular sequences of three repetitions. The magnitude of the RT switching costs differed for the MS and control groups (72 vs. 49 respectively),  $F(1, 50) = 6.90, p < .001$ . The switching cost was significant for both groups,  $F(1, 50) = 136.52, p < .000$ , for the MS group, and  $F(1, 50) = 63.23, p < .000$ , for the control group. Accuracy switching costs were also significant,  $F(1, 50) = 86.05, p < .000$ , but the interaction with group was not,  $F(1, 50) = 1.60, p < .21$  (5% mean percentage error for both groups). However, mean accuracy differed between groups, 95% for the control group and 90% for the MS group,  $F(1, 50) = 4.84, p < .003$ . Effect size for the RT difference between the two groups was large (Cohen's  $d = 2.6$ ; OL% = 10.7%). The effect size for the difference between groups with respect to the switching cost was also large, that is, this measure discriminates well between patients and controls.

With the Spatial Stroop RT measures, all of the effects were significant, including the difference in mean RT between groups,  $F(1, 50) = 61.86, p < .000$ ; the general

difference between the congruent and incongruent conditions,  $F(1, 50) = 80.19, p < .000$ ; the congruent-incongruent difference both for the MS,  $F(1, 50) = 65.72, p < .000$ , and control groups,  $F(1, 50) = 20.77, p < .000$ ; and finally, the interaction between the congruency effect and group,  $F(1, 50) = 6.90, p < .001$ . Regarding accuracy of responses, only the general difference between groups was significant,  $F(1, 50) = 4.28, p < .04$ . The effect size for the differences in RT between both groups was large (Cohen's  $d = 2.4, OL = 13\%$ ). Moreover, the comparison of the congruency effect between groups yielded differing results of 64 ms. for controls and 115 ms. for patients.

In summary, patients again showed slower RT's but accuracy equal to controls. All of the executive function measures produced significant between- group differences; patients showed larger switching costs, larger congruency effects and suffered more from the increase in memory load. In order to verify the proposed independence of these three measures we calculated the correlations between them, finding that: the correlation between the switching task and n-back tasks was significant (.60); the correlation between the switching task and Stroop tasks was significant (.67), and the correlation between the n- back task and Stroop tasks was also significant (.51). These correlations would seem to indicate that the three tasks measure the same construct, though not completely, as the R squared values indicate that only a 25% to 36% is explained by a common factor.

### ***Correlation Matrices***

We turn now to the results from the correlation matrices between specific components of the attentional tasks and tests completed by MS patients. Rather than presenting the complete set of results in a single table, which would be difficult to interpret, we have presented a series of smaller tables designed to answer our research questions. In all cases, the criterion for considering a correlation significant is  $p < .01$ .

**Table 3a. Correlation Matrix: Attentional RT Tests and Attentional Psychometric Tests**

attentional psychometric test	<b>RSAB</b>	<b>VSAT</b>	<b>D2</b>	<b>Zoo Map</b>
attentional RT tests				
<b>Task switching</b>	0.41	-	-0.32	-0.29 (*)
<b>N-back</b>	0.50	-0.63	-0.40	-0.43 (*)
<b>Spatial Stroop</b>	0.42	-0.59	-0.35	-0.32 (*)
<b>Executive function average</b>	0.46	-0.69	-0.35	-0.36 (*)

**Table 3b. Correlation Matrix: Attentional Psychometric Tests**

	<b>RSAB</b>	<b>VSAT</b>	<b>D2</b>	<b>Zoo Map</b>
<b>RSAB</b>	1	-0.57(*)	-0.19	-0.31(*)
<b>VSAT</b>	-0.57(*)	1	0.37(*)	0.26
<b>D2</b>	-0.19	0.37(*)	1	0.32(*)
<b>Zoo Map</b>	-0.31(*)	0.26	0.32(*)	1

**Table 3c. Correlation Matrix: Attentional RT Tests**

	<b>Task switching</b>	<b>N-back</b>	<b>Spatial Stroop</b>
<b>Task switching</b>	1	0.60(*)	0.67(*)
<b>N-back</b>	0.60(*)	1	0.51(*)
<b>Spatial Stroop</b>	0.67(*)	0.51(*)	1

\* indicates significant relationship

**Table 3d. Correlation Matrix: Attentional Network Test**

	<b>Control</b>	<b>Orientation</b>	<b>Alertness</b>
<b>Control</b>	1	-0.08	0.08
<b>Orientation</b>	-0.08	1	0.04
<b>Alertness</b>	0.08	0.04	1

**Table 3e. Correlation Matrix: Attentional Network Test and Executive Functions****Tests**

	<b>Control</b>	<b>Orientation</b>	<b>Alertness</b>
<b>Task switching cost</b>	0.16	-0.35 (*)	-0.12
<b>N-back</b>	0.26	-0.18	-0.09
<b>Spatial Stroop</b>	0.15	-0.32 (*)	-0.16

**Table 3f. Correlation Matrix: Attentional Network Test and Attentional Psychometric Tests**

	<b>Control</b>	<b>Orientation</b>	<b>Alertness</b>
<b>RSAB</b>	0.10	-0.13	-0.13
<b>VSAT</b>	-0.25	0.33 (*)	0.22
<b>D2</b>	-0.22	-0.31 (*)	-0.22
<b>Zoo Map</b>	0.08	-0.13	0.09

\* indicates significant relationship

Table 3a presents the correlation between attentional RT tasks and attentional psychometric tests (AP). These results are the novel contribution of this study, as they tell us whether measures developed in different research fields (clinical and cognitive psychology) do actually measure the same thing. The magnitude of these correlations is then compared to the magnitude of the correlation between the attentional psychometric tests (table 3b), and to the magnitude of the correlation between the attentional RT tasks (tables 3c and 3d). Correlations between the performance on the ANT, attentional psychometric tests (table 3f), and attentional RT tasks (table 3e) are also provided.

The highest correlations were observed between the RT measures of specific executive functions (an average of .60). This correlation significantly differs from the rest,  $p < .01$ . The correlation between traditional psychometric measures of attention and RT measures of specific executive functions is negative. The largest correlation is with the VSAT (-.60), while the correlation with the other tests is an average of -.35. The difference is significant. Attentional psychometric tests correlate between them an average of .30. The RSAB questionnaire correlates positively with the executive functions measures (.40), but negatively with the remaining psychometric

test (-.32). The difference is significant. The measures of the ANT do not correlate among themselves or with the other attentional measures, except for the orientation measure in VSAT and d2 (-.32). However, the same orientation measures also correlate with the measures from the switching and Stroop tasks (-.34). Therefore, the RSAB questionnaire and the RT measures of specific executive functions constitute valid measures. The VSAT is also a good measure of selective attention.

### ***Effect of Non-attentional Measures over Performance in Attentional Tasks***

So far we have exhaustively contrasted the attentional hypothesis of MS. However, we also want to highlight the interaction between this attentional problem and certain clinical variables. It seems clear that the main cause of the cognitive deficits observed in MS is not a general cognitive deterioration, as indicated by the MMSE results. However, MS patients do exhibit specific cognitive deficits, such as slowing in information processing speed or anxiety problems.

This general slowing in information processing could be at the base of the patients' cognitive deficits. However, as shown earlier, the MS patients, though slower, remain as accurate as the control group. Reaction time differences between groups are clear-cut, and exhibit large effect sizes. However, if slowness was the main cause of the cognitive deficits in RRMS, then all of the attentional tasks involving priority instructions and temporal pressure should be affected to the same extent, but this is not the case. Patients' do well in many of the components of the d2 test, the ANT and the Zoo map, but have problems in the VSAT and some measurements of executive functions, despite the fact that all these tasks posit similar demands on processing speed. Results cannot be explained in terms of anxiety or depression either, given that the control group displays similar levels of each of these factors (although in lower scores). It is possible that these factors (i.e. slow information processing speed, high trait-anxiety and depression) have an effect on the profile of deficits in executive functioning shown by MS patients, but they cannot explain this profile completely. For instance, many of the attentional tasks were not affected by emotional problems, as indicated by the performance of the control group and additional

studies where we observed that only the VSAT is affected by the level of trait-anxiety.

## DISCUSSION

The main aims of this study were to characterize the attentional profile of MS patients and to ascertain which kind of tests and tasks were more helpful in doing so. All of our hypotheses have been confirmed. First thing to note is that our patients perceived themselves as having attentional problems and exhibited depressive symptoms and high trait anxiety, but they do not show a general cognitive deterioration. More specifically, patients exhibit moderate deficits in visual search, orientation, cognitive flexibility, interference control and working memory. They demonstrate mild sustained attention problems but they do not exhibit deficits in planning, alertness or concentration. Regarding their performance, patients are slower than controls but equally accurate.

The pattern of correlations indicates that not all attentional tasks measure the same construct. Correlations between attentional tasks are higher than the correlations of attentional with non attentional tasks. Moreover, the correlation between tasks measuring the same attentional component (i.e. executive functions) is higher and the correlation between RT tasks is higher than the correlation between psychometric tests.

The ANT does not discriminate between participants and controls, and the pattern of correlation between its components is of little significance (which was to be expected, as the three attentional networks are independent). However, the latter is also true for the correlations between ANT components and other attentional measures, despite the fact that, theoretically, they could measure the same skills of executive function, selection and sustained attention. We must note that the lack of correlation between the ANT and other indexes of executive function is not problematic in itself, as they could be completely independent functions. However, the lack of correlation between the ANT and the classic psychometric tasks (supposedly, a general index of cognitive functions), as well as with the RT tasks measuring the same executive functions (e.g., the spatial Stroop task) is more problematic. RT tasks seem better suited to detect attentional problems

in RRMS than psychometric tests, with the exceptions of the VSAT (a very sensitive psychometric task), and the ANT (an RT task with little sensitivity). In short, our MS patients exhibit diverse and specific attentional deficits. That is, an attentional profile, consisting of a series of specific impairments in visual selective attention, (visual search and attentional capture), executive function (cognitive flexibility, working memory capacity, capacity to overcome automatic responses), and sustained attention (fatigue problems). However, some aspects of these attentional components remain unaffected (concentration, and accuracy in selective attention; alertness; and interference from distractors, and maintaining on line information with low memory loads in executive control).

### ***Selective Attention***

With respect to selective attention, our results replicate those of Gonzalez-Rosa, Marrufo, Vazquez, Duque, Borges, Izquierdo and Gómez (2005), whom, by means of Posner's orientation paradigm (1980) with central signal (80% validity), found a slowing on patients' RT of 60-90 ms, as well as a lower attentional effect (difference between valid and invalid trials). Our results also indicate a larger RT and less capacity to orientate with the ANT. These problems were confirmed by the results of the VSAT and d2, and both tests showed a moderate but significant correlation with the ANT.

### ***Executive functions***

Foong et al. (1997), exhaustively studied executive function in MS. Previous studies were focused primarily on abstract reasoning and verbal working memory. The main deficits observed were those in verbal fluency, the Stroop task, cognitive assessment, spatial amplitude, working memory, and planning tasks, though not all deficits showed the same severity. Thus, in planning and strategy

(London Tower), the differences with controls were significant only for the most difficult levels of the task. Results from Foong et al.'s study supported the non unitary character of the executive function, suggesting that it is composed by several independent dimensions, some of which may be preserved in MS. Our results are very

similar as they also support the division of the executive function, with some impaired components (i.e., task switching, working memory and control of automatic responses), as well as some preserved components (i.e., planning, interference control). In the same manner, the differences between patients and controls are only observed in the higher levels of task difficulty for the working memory task, (i.e., in the N-back tasks, differences are observed only for the N-2 condition). The main difference between the studies is that in our study the planning ability is preserved, while in Foong's study it is impaired.

It is worth referring as well to a study by Stablum et al. (2004) in which cognitive flexibility in MS was assessed by means of the task switching paradigm. In Stablum's work, task switching costs were higher for MS patients, suggesting a lower cognitive flexibility. Our results replicate those of Stablum, although the magnitude of the effect is lower. One reason for the different magnitude of the effects is that Stablum et al. measured the endogenous switching cost observed when participants cannot anticipate the task switch. In our study, there was a regular sequence of tasks and a constant residual task switching interval of 1200 ms. thus enabling participants to anticipate the switch trials. Therefore, we measured the residual task switching cost. The existence of an endogenous and an exogenous or residual component in the switching cost is widely accepted in the literature (Tornay and Milán, 2001). Therefore, both components of the switching costs seem to be affected in MS patients.

## CAPITULO 8

### **Social Motor Rehabilitation with the game Wii Sport against Individual Cognitive Rehabilitation with attentional tasks in Multiple Sclerosis Patients.**

#### **Abstract**

The efficacy of a social-cognitive rehabilitation program for Multiple Sclerosis (MS) patients involving videogame playing session with the games of “Wii Sport” was tested against a standard cognitive rehabilitation based in practice with executive function tasks(the ANT task overall). We performed a comprehensive assessment of attentional performance in a large sample of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients. This evaluation allowed us to select those tests that clearly discriminated between patients and controls. We selected two groups of patients, to act as cognitive treatment group and social-motor treatment group. The experimental groups underwent our cognitive-motor rehabilitation treatments, in two weekly sessions (two hours each), during 6 months. Results indicate a sizable improvement in the experimental group with the social-motor treatment respect to the cognitive group, both in emotional and attentional measures.

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease affecting the central nervous system (brain and medulla). It occurs frequently in young people. The patches of hardened tissue (sclerotic plaques), typical of MS, are due to inflammatory lesions as well as due to axonic death and *demyelization*. MS is a relatively unpredictable condition; its symptoms can be relatively weak, incapacitating or even devastating for the patient. While some people affected by MS can enjoy a relatively normal life, others may lose their ability to write, speak and/or walk. At the cognitive level, this disease impairs information processing speed, attention and working memory (Artacho, Milán, Perez, Pereda and Arnal, under review). Anxiety and depression are usually observed as collateral effects of MS. The classification of the temporal courses of MS is as follows: Relapsing-remitting (RR): onset of symptoms followed by a complete recovery or minimal repercussions; patients are clinically stable in between the symptomatic periods. Chronic-progressive: symptoms tend to worsen and they generally do not decrease in intensity; may be progressive from the onset (primary progressive MS) or following a period of relapsing-remitting MS (secondary progressive MS).

The severity of the symptoms is usually evaluated by Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke, 1983). The scale allows for an assessment of the degree of impairment in eight Functional Systems (pyramidal, cerebellar, brainstem, sensory, bowel and bladder, visual, cerebral and other). The scale is rated from 0 to 9. The final EDSS rating results from the partial scores for each of the eight systems. A score from 0 to 2.5 indicate minimal dysfunction. The scores from 3.0 to 5.0 indicate a range of dysfunction from moderate to relatively severe. Finally, a score of 5 or higher indicate a high degree of dysfunction with severely affected mobility.

Some authors like Rao (2004) believe that attentional damage is in fact the underlying cause of cognitive dysfunction in MS. In this way poor memory and problem solving skills derive from the attentional damage. On the other hand, it has been suggested that the attentional deficit could be a secondary problem itself: either a consequence of the slower cognitive processing speed and/or of emotional, motor and other functional problems (fatigue) which accompany the MS (Drew, Starky and Filer, 2009). In any case, most authors agree in proper diagnosis of preserved and damaged attentional function like fundamental for neurocognitive rehabilitation of MS patients.

The efficacy of Cognitive Rehabilitation (CR) therapies, mostly those involving repeated practice with computerized attentional tasks, has not yet been sufficiently demonstrated but the results are evaluated by patients and therapists like positive (Thomas, Thomas, Hillier, Galvin and Baker., 2006; O'Brien, Chiaravalleti, Goverova and DeLuca., 2008; Fendrick, 2009). Several studies report that virtual reality and videogames improve the attentional capacities in normal populations (e.g., Boot, Krane, Simona, Fabian and Gratton, 2008). However, despite its potential for cognitive rehabilitation (Weiss and Katz, 2004), the utility of virtual reality and videogames in this area remains an open question. The Wii Sport game has been used mainly as a physiotherapeutic tool. None of these sport games has been used in the cognitive rehabilitation of patients with cerebral injuries though. Our aim in this study is to ascertain the potential utility of these games in the cognitive rehabilitation of Multiple Sclerosis (MS) patients. The main differences between a cognitive rehabilitation program based on playing wii sport games and a more standard cognitive rehabilitation program based in practice with attentional tasks is the motor involvement and the social interaction between patients (ecological movements of

legs, arms, hands while playing tennis with the wii and direct competition between them to win the game) against the minimal involvement of motor action (just to press a button while seated looking at the center of the screen) while running individually cognitive tasks developed by psychologists like the computerized Stroop task. The training of attention probably happens in both cases but in an implicit way in ecological tasks like playing a sport and in a explicit mode, and training exactly specific components of attention, using cognitive tasks like the ANT task of Fan, McCandliss, Sommer, Raz, and Posner, (2002).

Posner and Petersen (1990) define attention as a modular system that controls information processing by means of three cerebral networks: the vigilance (or alertness) network; the posterior (or orientation) network; and the anterior (or conflict) network. There is evidence that the alertness network is related to frontal and right parietal regions, as well as the reticular formation. The function of the orientation network is to select sensory stimuli, and its activity is related to the posterior parietal cortex, the pulvinar nucleus of the thalamus and the superior colliculi. The function of the anterior network is the processing of task-relevant information. This network is localized in lateral prefrontal and anterior cingulated regions and is intimately associated with executive functions (Posner and Fan, 2005).

The functioning of this three attentional networks can be measured by means of the ANT task (Fan, McCandliss, Sommer, Raz and Posner, 2002) which provides a measure of the efficiency of the three proposed networks in Posner's model in an efficient and economic way. The ANT is an adequate tool for the study of attention in the SM spectrum for several reasons: it rests on a firm theoretical base; it allows to evaluate different components of attention (the three networks); and it has been used in diverse clinical conditions (e.g., Fernandez-Duque and Black, 2006; Posner, 2003).

### **Videogame-based Cognitive Rehabilitation in MS: Pilot studies**

Previous pilot studies carried in our laboratory suggested that patients' cognitive rehabilitation did not improve by performing individual playing sessions at home with either sport games or cognitive tasks. However, it is possible that patients were not practicing the 30 minutes a day we recommended, despite informing the contrary, or

that they did not understand the instructions properly. Also, the lack of success might have been due to a failure in the use of error feedback, the fact that they were not supervised, or ignoring the velocity demands of the different tasks. In group sessions in the lab. Moreover, the cognitive task treatment group showed no evidence of generalization of their performance to other cognitive tests that were used as pre and post-treatment evaluation. Despite the latter, some patients demonstrated an improved memory of multiplication tables which, according to them, helped them in their everyday life and they also demonstrated a significant improvement in their emotional state. A second pilot group of patients played the game Wii Sports in the lab (with the same schedule of sessions as the first group). This group did show evidence of improvement in several cognitive skills. Specifically, in the VSAT visual search task, patients performance improve from 97 (6<sup>th</sup> percentile) to 132 targets detected (16<sup>th</sup> percentile). The VSAT is a general test of attention which clearly correlates with computerized executive tasks, such as spatial stroop or n-back tasks (Artacho et al., 2011). It should be underlined that this pilot studies were only carried to obtain evidence on the potential effectiveness of the cited games for cognitive rehabilitation. The sample in this pilot studies consisted of an heterogeneous group of four voluntary participants for group, either belonging to local MS patients associations, or ascribed to the Clinical Unit of the Faculty of Psychology (University of Granada). For none of these patients did we dispose of their clinical history, their EEDA scores, nor were they controlled for duration of the disease, medication or age of education level.

In summary, our preliminary results were paradoxical: cognitive tasks (Stroop liked tasks) improved patients' emotional state in a series of supervised group sessions, though the same was not observed with individual sessions. On the other hand, a supposedly motor game (Wii Sport), mainly used for physiotherapeutic but not in psychological rehabilitation, produces some improvements in attentional skills. A straightforward way to interpret these results is that, for rehabilitation to be successful, it must include cognitive (as in visual search tasks), emotional (to compete with other players at the same time), and motor aspects. In order to address the mutual interaction between cognitive, emotional and motor components, we decided to include both types of videogames (individual-cognitive versus social-motor tasks) in our rehabilitation programs, both performed in group sessions.

## Research Aims

Our aim is to determine whether our cognitive rehabilitation programs, one based on running individually, but in group sessions, attentional tasks like the ANT (cognitive tasks group) and a second one based in playing with the Wii Sports game (motor and social tasks like tennis competition), have a beneficial effects on MS patients' information processing speed, attentional capacity, working memory and emotional adjustment.

## Method

### *Participants*

All of the human data described in this study has been obtained in compliance with the Helsinki declaration.

16 patients (8 men) took part in this study. The participants were randomly selected from a sample of participants provided by the Neurology Department of the "Hospital Virgen de las Nieves" in Granada, Spain. Participants provided informed consent. None of the patients showed motor impairment. The experimental group consisted of 8 RRMS patients (4 men). The control group consisted of 8 RRMS patients (4 men). Participants ages ranged between 30 and 48 years of age, and all of them had a medium education level. The experimental and control groups were matched in age,  $t(14)=0.54$ ,  $p=0.59$ , sex, education level,  $t(14)=0.57$ ,  $p=0.58$  (10 and 12 years on average for each group respectively). Patients were also equaled in terms of their: EDSS scores (between 3 and 3.5). Absence of functional problems as measured by disability and everyday-life skills tests. Absence of significant vision problems.

Both groups showed similar cognitive impairment (all the pretest measures of attention, memory and emotion were similar between both groups of patients: small or medium distances in terms of Cohen delta –see tables 1 and 2 and the explanation provided in section results- They were matched also in:

- Knowledge of computers (they were familiar with computers but they were not regular videogame players).

- They were medicated with Beta-Interferon one or two days a week (never coinciding with our rehabilitation sessions).

The time elapsed between the pretest and posttest was six months for both, the cognitive group (cognitive task treatment: the ANT task and some brain training tasks like calculus 20 and 100) and the motor-group (Wii sport games treatment). Both pretest and posttest happened at the same time for the experimental and control groups.

### *Materials*

The ANT was used to assess the functioning of Posner's three attentional networks (alertness, conflict and orientation). The E-prime software (Schneider, Eschman and Zuccoloto, 2002) was used to present the task and collect responses. Stimuli were presented in a laptop screen located at approximately 45 cm. from participants. The target was an arrow pointing left or right appearing on the center of the screen. The task was to identify as soon as possible the direction to which the target pointed. Responses were made by means of the "v" (left) and "n" (right) keys of the keyboard. Each trial started with the presentation of a fixation point on the center of the screen for 400 to 1600 ms. After the fixation point, warning signals were presented during 100 ms. This warning signal could appear in the centre of the screen ("non-spatial" or "central" condition), on one side of the screen ("spatial" condition), on both sides ("double signal" condition), or it could not appear at all ("no signal" condition). Thus, the difference in RT between the "no signal" and "central" conditions reflected the effect of alertness; while the difference between the "double signal" and "spatial conditions" allowed us to measure the effect of orientation. The warning signal was followed (after 400 ms.) by the target, an arrow located on the centre of the screen which may point left or right. Importantly, this target is flanked by two additional arrows, one below and one above the target. Participants are then required to indicate the direction in which the target arrow is pointing (by pressing the corresponding button in a mouse. The flanker arrows may point in the same direction as the target arrow ("congruent" condition), in the opposite direction ("incongruent" condition), or they may not point in any direction ("neutral" condition). This manipulation of congruence allowed us to measure interference effects, which are

related to the control function of attention. Therefore, the ANT provided three attentional measures which are often orthogonal, that is, they do not correlate with each other. The trial ended after participants made their response or after 1700 ms. elapsed.

Each experimental session involved a practice block comprised of 24 trials, and three experimental blocks comprised of 96 trials each (48 conditions: 4 types of warning signal x 2 stimulus locations x 2 stimulus directions x 3 conditions of congruence; two repetitions). The efficiency of the three attentional networks was calculated from the latency of responses in the different experimental conditions (12 conditions: 4 types of warning signal x 2 stimulus locations x 2 stimulus directions x 3 conditions of congruence).

The Dr. Kawashima's brain training is a mental game of Nintendo DS with the following tasks: Stroop test, Syllable Count, Speed counting, Calculation, reading aloud... We use these games to distract the participants in the cognitive group after each running of the ANT task.

The Wii Sport game is a compilation of sport games (tennis, baseball, golf, bowling or boxing) designed to be a showcase for the Wii's motion sensitive controller. For example, tennis is a game of doubles. You have to swing the remote like a racket to play. Rather than realistic characters, each game is played using Miis, the simple characters that can be created from within the Wii's Mii channel. For each participant in the Social-motor group we designed a Mii that resembles he or she.

#### *Pre and post-test evaluation measures*

The evaluation measures were selected on the basis of a recent previous research carried in our laboratory (Artacho et al., 2011), involving a large sample of MS patients. Our aim was to compare the capacity of different tests of executive functioning (both psychometric tests and computerized attentional tasks) to discriminate between MS patients and normal controls, by means of Cohen's delta statistic (Cohen, 1988). Results showed that the tests that discriminated better were the VSAT, Ponsford and Kinsella's questionnaire, STAI trait, BDI, a spatial Stroop task, mental set-switch and n-back tasks (these tests resulted in large distance between the control group of normal people and the experimental group of patients).

**The Attentional Rating Scale** (Ponsford and Kinsella, 1991). This questionnaire evaluates the participants' perception of their own attentional problems and it possesses great between-observer reliability. It consists of 18 questions about distractions, slowness, focusing difficulties and problems with dual tasks. A scale ranging from 0 to 4 is used, with a score greater than 2 indicating problems in processing speed, on focusing capacity or an inability to divide attention

**VSAT** (Trennerry, Crosson, DeBoe and Leber, 1990). Our second index of attention, the VSAT, is a visual search task. In visual search tasks participants must keep a target in the focus of attention while ignoring distractors and maintaining a prolonged state of alertness. This task is thought to possess a great ecological validity.

**Computerized Stroop task** (Stroop, 1935). J. R. Stroop devised an experimental paradigm which has generated a great amount of psychological research. Nowadays, computers allow to present long series of Stroop stimuli and register responses in a trial by trial basis. Thus, in a determined experimental block, participants are presented a random series of congruent (i.e. the word "green" printed in green color), incongruent (i.e. the word "green" printed in blue color), and neutral trials (i.e. the word "pencil" printed in any color). When RT is the dependent variable, higher latencies are observed in incongruent than neutral trials (interference effect), and lower latencies are observed in congruent than neutral trials (priming effect). In this study, we use a different version of this paradigm, the "spatial Stroop task", here participants must indicate the direction in which an arrow points. Importantly, the arrow may appear right or left of the fixation point, thus producing congruent (i.e. an arrow pointing left, presented on the left side) and incongruent trials (i.e. an arrow pointing right, presented on the left side).

**N-back tasks** (Carlson, Martinkauppi, Rama, Salli, Korvenoja and Aronen, 1998). This task measures the ability to maintain information online, introducing variations in memory load. WM is widely thought of as the interaction between short-term memory (STM) and the central executive, but it has proven difficult to dissociate the limited capacity STM component from the processing control function. Spikman (2001) differentiates between processing speed or control capacity and WM. The former is related to situations where there is temporal pressure. The latter is related to the structure of the task. Some WM tasks however, put more emphasis on either on the

control or the capacity component. The N-back task measures the ability to maintain information online, with the advantage that it allows to manipulate the relative weight of the control and capacity components. In this task, participants have to indicate whether the target in the current trial is the same as in the previous trial (N-1), or two trials before (N-2), etc. This “same or different” discrimination is made in a continuous manner, in a trial by trial basis. In the present study, participants have to indicate whether the target (the letters X or O) in trial N is the same as the one presented 1 (N-1) or 2 (N-2) trials before. Stimuli are presented on the centre of the screen and subtend 2 degrees of visual angle. The keys B and N of the keyboard are used to indicate that the target is equal or different respectively. The comparison of accuracy and RT in the N-1 and N-2 conditions allows to compute the effect of memory load on the online maintenance of information.

**Task-switching paradigm** (Tornay and Milán, 2001). With this task we intend to measure cognitive flexibility, another executive function. Many tasks provide measures of cognitive flexibility, even if they have not been designed with this specific purpose. One of the best examples of such a task is the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), but we can also mention the Seisdedos Switches Task (1994), the Trail Making Test (TMT, part b), the Stroop task, or the Hanoi Tower. When switching from an activity to a new one, there is often a transient impairment in performance, which can be measured both as a decrease in accuracy and as an increase in RT, the so-called “task-switching cost”. When performing a task, different processes have to be organized and linked together to produce coherent behavior, in other words, we must adopt a certain “task-set”. When a task switch is in order, this task-set has to be reconfigured to meet the new demands. Many consider the time needed to complete this task-set reconfiguration to be the main cause for the task-switching cost. To study this effect in the laboratory, the participant has to alternate between two simple cognitive tasks, task one (T1) and task two (T2). In our study, the participant has to indicate the color of a character (a number from 1 to 9) in trial N (T1), but report if it is odd or even in trial N+1 (T2), again its color on trial N+2, etc. When participants’ performance is measured in this condition a switch cost is found in task shift trials with respect to the pure or baseline conditions (repetition trials) in which the participant carries out a single task throughout some trials. In this case, the task sequence will be: T1, T1, T1,

T2, T2, T2, that is, a predictable switch of task every 3 trials. For both tasks, participants respond by pressing the B and N keys on the keyboard, which stand for left and right respectively. The target subtends 2 degrees of visual angle and it is presented in the fixation point. An asterisk like fixation point indicates task one and the plus sign like fixation point indicates task two. The target appears one second after fixation point.

*Non-attentional tasks employed in this research:*

**State-trait anxiety inventory, STAI** (Spielberger, Gorsuch and Lushene, 1982). Spanish version by TEA. It measures trait or personality anxiety (TA), and state or situational anxiety (SA). It consists of 20 Likert type questions, the global score indicates the level of anxiety (low or high).

**Beck Depression Inventory, BDI** (Beck, 1978). Abbreviated form. This is a questionnaire about symptoms of depression (including cognitive symptoms). The global score provides a measure of intensity of the patients' depressive state (non-psychotic).

*Rehabilitation program*

Our program involved two weekly sessions of two hours each during six months. Each session is divided in three stages. For the motor group: In the first stage, patients played their favorite sport game individually (tennis, golf, boxing...) but together in the same room, and under the supervision of the therapists. During the second stage they played exclusively tennis in doubles (60 minutes competing with other patients in rotations of winner and losers: the winner couple remains playing). The couples were made randomly in each session. Finally, the last stage involved performing basic yoga exercises on breathing and equilibrium. There were relax periods of ten minutes between stages to talk with therapists and between them about any topic except MS: emotion, cognition, news...

For the cognitive group: In the first stage, patients played brain training games (overall calculus 20 and 100) individually but together in the same room, and under the supervision of the therapist. During the second stage they played the same computerized attentional task individually but together in the same room: the ANT

task four times and between repetitions of the ANT more brain training games. See appendix A. Finally, the last stage involved performing basic yoga exercises on breathing and equilibrium. There were relax periods of ten minutes between stages to talk with therapists and between them about anything except MS.

## Results

For all measures, we performed a Cohen's  $d$  test which estimates the effect size that may be interpreted in terms of the percent of non-overlap of the experimental group's scores with those of the control group. From a clinical perspective, statistical significance might not be a sufficient criteria. In this sense, Cohen (1988) proposed that the  $d$  (*delta*) statistic might help establishing a clinical decision criteria based on the differences in a variable measured in two groups of participants. Cohen's  $d$  is defined as the distance in standard deviation units between the means of two groups. From this statistic, a measure of the degree of non-overlap between distributions can be obtained (the non-overlap statistic non-OL%). A larger value of  $d$  implies a lower degree of overlap between distributions. Cohen (1998) distinguishes between a small effect size ( $d=.25$ ) reflecting a non overlap of 18%; a medium effect size ( $d=.50$ ) reflecting a non overlap of 34%; and a large effect size ( $d=.80$ ) reflecting a non overlap of 48%. In this manner, the non overlap between two distributions is superior to 50% only with larger values of  $d$ . We adopted the criteria that large effect sizes were clinically significant, whereas small and medium effect sizes were not significant.

Regarding the paper and pencil psychometric tests, there were no significant differences in trait-anxiety between groups or between pre-test and post-test within groups, the average score in the STAI-R for the cognitive group was 36.8 (8.8) in the pre-test and 35.7 (9.1) in the post-test. For the motor group the pre and post scores were 41.6 (9.9) and 39.2 (12.2) respectively. As is shown in table 1, there were significant differences between groups in the depression measure. For the motor group there was a reduction in BDI score between pre and post-test ( $d=0.45$ ) but for the cognitive group an increased BDI score ( $d=0.9$ ). The self-perception of attentional problems increased in the post-test for the cognitive ( $d=1.8$ ) but not in the motor group ( $d=0.07$ ), also some changes were observed in the post-test in the empiric-al

measure of visual search capacity but only for the motor group ( $d=1.2$  and  $d=0.05$  respectively. See table 1: the size effects for the between groups differences).

		Motor G.			Cognitive G.			Effect Size	
Task	Measure	N	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	Cohen's d	Effect Size
PONSFORD & KINSELLA	<u>P&amp;k pre-test</u>	8	27,3	12	8	21,2	8,4	0,59	Medium
	<u>P&amp;k post-test</u>	8	28	7,2	8	36,2	7,9	1,09	Large
BDI	<u>BDI pre-test</u>	8	13,5	4,4	8	14,5	4,3	0,34	Small
	<u>BDI post-test</u>	8	11,4	4,3	8	18,3	4,2	1,69	Large
VISUAL SEARCH ATTENTION TASK	<u>VSAT pre-test</u>	8	83	23,8	8	92	42,5	0,29	Small
	<u>VSAT post-test</u>	8	103	26,3	8	90	23,4	0,52	Medium

TABLE 1. Summary of results for psychometric tests

Tables 2 and 3 outline respectively the pre and post-test data for the attentional computerized tasks. Most of the differences between groups in the pre-test were small. The improvements between pre and post-test scores were significant for all tasks, mainly in the accuracy measure. The increase in accuracy was mainly observed in conditions where attentional demands were higher (N-2 memory task for the motor group  $-d=0.9-$  or incongruent Stroop trials for the cognitive group  $-d=0.6$ ), which strongly suggest that the improvement was related to executive functioning. In several cases the distance between groups of MS patients increased from small or medium effects (no clinically significant with a scores distribution overlap bigger than 50%) to large effects (clinically significant with an overlap shorter than 50%) like in the case of N-2 memory task in favor of the motor Group and for the spatial Stroop task in favor of

the cognitive group There are no significant differences between groups for the task switch paradigm.

Table 2. Summary of computerized PRE-TEST results.

PreTest / Task	Measure	Motor G.			Cognitive G.			Effect Size	
		N	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	Cohen's d	Effect Size
N-BACK	N-1 BACK RT	8	583	151,6	8	639	74,9	0,50	Medium
	N-2 BACK RT	8	835	77,8	8	811	83,1	0,30	Small
	N-1 BACK AC	8	86,5	6,3	8	83,5	7,1	0,22	Small
	N-2 BACK AC	8	76	9,3	8	70	9,6	0,60	Medium
STROOP	CONG.STROOP (RT)	8	639	94,4	8	610	98,8	0,30	Small
	INCONG.STROOP (RT)	8	701	143,8	8	653	114,7	0,36	Small
	CONG.STROOP (AC)	8	96,4	1,5	8	96,6	3,2	0,10	Small
	INCONG.STROOP (AC)	8	89,1	7,1	8	92,5	4,7	0,57	Medium
Task Switching	Switch trial (RT)	8	776	139,2	8	749	145,8	0,14	Small
	First Rep. (RT)	8	691	121,3	8	667	129,4	0,19	Small
	Second Rep. (RT)	8	657	139,8	8	684	124,1	0,21	Small
	Switch trial (accuracy)	8	86,8	14,7	8	91,3	6,3	0,42	Small
	First Rep. (accuracy)	8	93,8	7,4	8	96,7	3,1	0,55	Medium
	Second Rep. (accuracy)	8	94,2	8,3	8	95,6	2,9	0,25	Small

\*Reaction times are in milliseconds. Accuracy was computed as a percentage of correct responses.

Table 3. Summary of computerized POST-TEST results.

Post-test	Measure	Motor G.			Cognitive G.			Effect Size	
		N	Mean	S.D.	N	Mean	S.D.	Cohen's d	Effect Size
N-BACK	N-1 BACK RT	8	592	111,5	8	628	69,1	0,40	Small
	N-2 BACK RT	8	756	87,1	8	813	84,3	0,60	Medium
	N-1 BACK AC	8	91,5	6,3	8	88,8	9,5	0,40	Small
	N-2 BACK AC	8	86,3	11,9	8	71,5	12,8	1,2	Large
STROOP	CONG.STROOP (RT)	8	591	109	8	545	94,3	0,45	Small
	INCONG.STROOP (RT)	8	675	131,1	8	609	86,8	0,51	Medium
	CONG.STROOP (AC)	8	95,2	3,2	8	97,7	2,2	0,80	Large
	INCONG.STROOP (AC)	8	91,5	4,3	8	95	3,6	0,87	Large
Task Switching	Switch trial (RT)	8	703	154,1	8	747	147,0	0,29	Small
	First Rep. (RT)	8	647	107,8	8	689	97,8	0,41	Small
	Second Rep. (RT)	8	642	133,6	8	685	124,5	0,33	Small
	Switch trial (accuracy)	8	91,5	5,5	8	93,5	3,8	0,35	Small
	First Rep. (accuracy)	8	96,5	3,9	8	97,8	2,3	0,41	Small
	Second Rep. (accuracy)	8	95,7	2,8	8	97,3	2,8	0,21	Small

## Discussion

Our main aim in this study was to determine the degree of success of our cognitive rehabilitation programs in improving MS patients' information processing speed, attentional capacity, working memory and emotional adjustment. One of the programs was based on videogame playing sessions with the Wii Sports games. The other one was based on running cognitive tasks. The first one is better to improve emotions and working memory function. The second one is better to improve some aspects of executive function (the anterior network or the ability to cope with interference) but no other executive functions like cognitive flexibility.

Our MS patients showed large values of anxiety and depression, slower information processing, lower performance in tasks involving executive functions, and a clear self-perception of their attentional problems. Some of these emotional and cognitive problems were clearly attenuated in the groups after exposure to our

cognitive rehabilitation programs. These improvements were more evident in the accuracy than in the RT data, in fact, response latencies decreased for both groups in the post-test scores. As can be expected the performance of the cognitive group in the spatial Stroop task was better than the motor group results. This result can be considered a generalization from the practice with the ANT task (see appendix A): a consequence of the anterior network training in conflict situations. Patients in the motor group did not perceive an improvement in their attentional problems, contrary to what was observed for the cognitive group. Perhaps the cognitive group of participants became more conscious of their cognitive limitations after the attentional training and for that reason more depressed. The motor group also showed an enhanced ability in their capacity to maintain information on-line and they improve in the visual search task (a more ecological attentional task) from percentile 5th to percentile 15th. Finally, depression but not anxiety post- test scores decreased only for this group. They declared that playing with the wii together with mates was funny. The cognitive group considered running the ANT task like a boring exercise.

These results are promising, despite the minimal effect of the treatment in the latency of responses. The program has resulted useful and enjoyable for patients, overall the one based in the Wii games. Of course, in addition to using ecological videogames implicating cognitive, motor and emotional aspects, our program also included brief informative sessions and yoga exercises, therefore the present data do not allow to determine the relative role of each of these elements in the observed improvements, even though the nature of the improvements seemed to be mainly related to executive functions. The main difference between both programs was the nature of stage two: individual cognitive tasks against social-motor tasks. In any case, despite the fact that performance in the motor group clearly remained lower than that of healthy participants, our program undoubtedly had beneficial effects for MS patients. Finally, it is worth noting the inappropriateness of considering that motor games affect only motor skills and cognitive games affect only cognitive skills, rather, rehabilitation programs should focus on the interplay between cognitive, motor social and emotional aspects of behavior. Perhaps the hypothesis of the social brain from schizophrenia can be applied to MS, in this sense socialcognition can be as important as neurocognition.

## Appendix A.

Table A-1. Average improvement in the different sub-games in the Brain Training game, for the control group against a group of psychology students without MS with similar practice.

<b>Brain Training</b>	<b>Students Group (% improvement)</b>
Calculus 20	<b>46</b>
Calculus 100	<b>34</b>
People Count	<b>67</b>
Syllable Count	<b>36</b>
Lectures	<b>39</b>
Memory	<b>49</b>
Sounds	<b>46</b>
Timer	<b>27</b>
Triangle	<b>45</b>
<b>Average Improvement</b>	<b>43</b>
<b>Brain Training</b>	<b>Control Group (% improvement)</b>
Calculus 20	<b>32</b>
Calculus 100	<b>29</b>
People Count	<b>30</b>
Syllable Count	<b>22</b>
Lectures	<b>23</b>
Memory	<b>19</b>
Sounds	<b>26</b>
Timer	<b>11</b>
Triangle	<b>12</b>
<b>Average Improvement</b>	<b>22</b>

*Appendix A. Table A-2. Results in the ANT task for the cognitive group of patients at the beginning and at the end of the cognitive rehabilitation program.*

	First time		Last time	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.
RT				
No signal	746,12	159,63	664,15	65,90
Double signal	702,50	146,77	611,27	84,57
Central signal	717,61	155,87	618,99	79,77
Spatial signal	679,48	146,28	574,77	98,42
Neutral	636,36	145,11	548,89	71,95
Congruent	677,97	136,66	568,32	63,77
Incongruent	818,92	206,41	692,64	93,58

*Appendix A. Table A-3. Attentional effects for the cognitive group in the ANT task at the first session and the end session of the program.*

	First time		Last time		<i>D</i>
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
Alertness effect	31,12	68,88	46,99	21,21	0,33
Orientation effect	23,00	36,66	37,38	53,56	0,31
Conflict effect	141,05	97,68	123,77	55,69	0,26
Overall RT	713,64	156,71	607,79	79,81	0,9
Overall accuracy	82,98 %	9,85	94,66 %	6,80	1,8



## **IV CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN**

### **GENERAL**



## **CAPÍTULO 9. DISCUSIÓN GENERAL Y CONCLUSIONES**

### **1. DISCUSIÓN**

#### **Implicaciones teóricas de nuestros resultados**

Mientras que la tarea ANT, derivada del modelo atencional de Posner, ha resultado de poca utilidad como marcador atencional (de orientación, atención selectiva y función ejecutiva) para la medida de las diferencias individuales en población clínica, ya sean esquizofrénicos (Rubio y otros, 2011) o pacientes con EM en nuestro caso. El costo por cambio de tarea, que mide dos componentes de la flexibilidad cognitiva, el endógeno y el exógeno, ha resultado útil como marcador de la flexibilidad en ambos extremos de la curva normal, por encima (sinéstetas) y por debajo de la media (pacientes con EM). Es decir, es una tarea que puede ser adaptada a la población diana y mantener su utilidad como medida de flexibilidad cognitiva. Destacamos su mayor valor ecológico y haber superado la prueba de pasar del laboratorio a la práctica clínica. También resulta útil para la evaluación de un programa de rehabilitación cognitiva. Esta tarea muestra mayor sensibilidad a las diferencias individuales que las pruebas de papel y lápiz y que otras pruebas computerizadas como la tarea Stroop o la ANT.

Con frecuencia la Psicología Experimental-cognitiva elabora modelos atencionales y tareas marcadoras de la atención, pero estos modelos son de laboratorio, es decir, no son de utilidad práctica en la vida cotidiana (para llamar la atención de un taxista o camarero) ni en la práctica clínica (para medir daño cerebral atencional). Con frecuencia, la Psicología Clínica utiliza tareas psicométricas de papel y lápiz para la medida de los procesos mentales. Se trata de medidas generales de atención, no basadas en modelo teórico alguno, con confusión con posibles problemas motores, como el TMT, que no capturan los componentes de la función ejecutiva o de la flexibilidad cognitiva. Eso sí, estas medidas cuentan con una larga tradición de uso previo y con baremos de comparación y estudios de validez... La unión de la Psicología Cognitiva y de la Psicología Clínica no resulta fácil, como demuestra el reducido

número de publicaciones y revistas que incorporan ambos calificativos de la psicología en su nombre y contenidos. Con frecuencia no hay comunicación entre ambos campos. Al intentar publicar nuestros estudios hemos obtenido rechazos por las editoriales basados en que las tareas no tienen baremos o no son clínicas, cuando enviamos los artículos a revistas clínicas. Cuando los enviamos a revistas experimentales, los rechazos se fundamentaron en que no aportaban nada nuevo a la comprensión de la atención o la función ejecutiva al pasar tareas a nuevas poblaciones con daño neurológico. Comparar tareas psicométricas con cronométricas, tampoco resulta de gran interés en ninguno de los dos campos. Así mientras que los psicólogos clínicos ignoran el análisis pormenorizado de los procesos y miden algo que llaman atención pero que no saben bien qué es. Los psicólogos cognitivos ignoran el análisis pormenorizado de los pacientes (no suelen diferenciar entre subtipos de esquizofrenia o de EM cuando usan pacientes como participantes, siendo el perfil cognitivo de estos subtipos diferente). El resultado es que la psicología siempre encuentra el mismo perfil cognitivo para cualquier tipo de paciente: daño en la función ejecutiva medida con algún tipo de tarea tipo Stroop. Necesitamos diferenciar perfiles cognitivos propios de cada enfermedad neurológica, y eso no será posible hasta que tengamos conjuntamente tareas de evaluación cognitiva finas, que midan procesos específicos y diferencien componentes en estos procesos; y también incluyamos juicios clínicos que diferencien a los pacientes en subtipos. Pero incluso, cuando psicólogos experimentales-cognitivos y neuropsicólogos clínicos muestran interés mutuo, la tarea de integración no es fácil y no siempre ofrece resultados óptimos, como ocurre con la ANT. Es necesario tener en cuenta además la calidad de vida del paciente, su funcionalidad, sus emociones, el entorno familiar, la disponibilidad de tiempo y espacio para la evaluación y la terapia, el valor ecológico de la tarea y el modelo asociado, su facilidad de pasación (para que no genere aburrimiento ni frustración), su sensibilidad a las diferencias individuales, en la parte inferior y superior de la curva normal, su adaptabilidad (poder utilizarse con diferentes estímulos y respuestas pero seguir midiendo lo mismo)... todo esto condiciona el proceso de adaptación de una tarea de laboratorio a la práctica clínica.

### **Implicaciones clínicas de nuestros resultados**

El ocio terapéutico que representan los videos juegos con gran valor de inmersión, debe ser tenido en cuenta. Como en el caso de la Wii sport, se trata de juegos ecológicos, que se juegan en grupo, que imitan a deportes y en situaciones de competición, que producen satisfacción emocional en los pacientes participantes y además, como hemos mostrado, beneficios objetivos en su rehabilitación cognitiva; por encima de tareas de ordenador como la ANT que se realizan individualmente, que resultan aburridas y que trabajan sobre procesos específicos, sin conexión aparente con la vida real. No podemos determinar la contribución específica de cada componente del juego (ser motor, ser grupal, ser divertido) a la rehabilitación, pero sí que es importante considerar el punto de vista en primera persona del paciente (si se entretiene o no) y la valoración objetiva de la rehabilitación cognitiva (que habitualmente no suele hacerse, por ejemplo cuando se usa la Wii sport en hospitales para rehabilitación motriz). También podemos concluir que en la evaluación neuropsicológica es importante, para un diagnóstico preciso y de mayor utilidad, emplear tareas de ordenador que midan procesos específicos (la flexibilidad cognitiva es una función ejecutiva particular) y componente particulares de los mismos (el componente endógeno y exógeno de la flexibilidad) más que medidas generales (medir la atención). Es decir, que nos permitan obtener perfiles cognitivos diferenciales y característicos de esa enfermedad neurológica. Sin embargo, para la rehabilitación se sugiere la conclusión contraria: usar juegos ecológicos y grupales, que pongan en marcha de manera implícita esos procesos específicos en tareas funcionales y no la práctica masiva con tareas computerizadas que midan procesos específicos. Es decir, no podemos hacer una traslación de las reglas de la (buena) evaluación a la (buena) rehabilitación sin más. Eso sí, para la evaluación de la rehabilitación debemos volver a las reglas de la buena evaluación cognitiva, y ésta debe hacerse con tareas computerizadas específicas, que sirven para evaluar pero no para rehabilitar.

Es muy importante insistir en que la rehabilitación cognitiva, y en particular la rehabilitación atencional y de la Función Ejecutiva de los pacientes con EM, no debe imitar a la evaluación cognitiva y atencional. Las tareas de Tiempo de Reacción, y en particular los marcadores de Flexibilidad Cognitiva, se han mostrado de gran utilidad

para la evaluación neuropsicológica del daño cerebral-cognitivo específico, pero la práctica masiva con estas tareas marcadoras de procesos cognitivos no parece tener ninguna utilidad significativa en la rehabilitación cognitiva y atencional. En la ejecución de este tipo de tareas se pierden o minimizan las implicaciones del sistema motor, del movimiento corporal, ya que se realizan en posición de sentados y tan sólo se debe usar uno o dos dedos para presionar una tecla. De otro lado, no tienen validez ecológica, son aburridas y no parecen tener un significado funcional para el paciente que no ve su relación con las actividades de la vida cotidiana. Todo lo contrario que los juegos de deporte de la Wii, que implican movilidad corporal, juego o entretenimiento y validez ecológica o funcional (buscar, ganar, hacer deporte...). En estos la atención es entrenada de manera implícita para el participante, que debe utilizarla para competir. Al mismo tiempo, estos juegos se pueden realizar en grupo mientras que las tareas atencionales son individuales, con lo que se ponen en prácticas habilidades de interacción social y eso también aumenta la implicación afectiva del paciente. Los juegos de la Wii son aptos y atractivos para todas las edades. Sin embargo, las personas mayores o con problemas cognitivos no encuentran atractivos y experimentan extrañamiento ante las tareas cronométricas computerizadas.

Por último, indicar que un juego motor produce mejoras cognitivas, es decir, que las fronteras entre la acción y la cognición son difusas. Lo habitual es usar los juegos motores para la rehabilitación motriz y los juegos cognitivos para la rehabilitación cognitiva.

Una última cuestión es si la rehabilitación cognitiva de estos problemas atencionales podría hacer desaparecer o moderar otros déficits cognitivos característicos de la EM, como los problemas de memoria o de resolución de problemas. Esto es una cuestión abierta, de la que nos ocuparemos en un próximo trabajo. Lo que parece claro es que el tratamiento, los problemas motivacionales, el enlentecimiento cognitivo, los problemas psicomotores, la discapacidad funcional o el deterioro cognitivo general no pueden explicar el déficit atencional (no es reducible a esos otros déficits). También parece claro que la evaluación atencional es muy importante de cara a las posibilidades de rehabilitación cognitiva de los pacientes, pues la mayor parte de los programas consisten en una batería de tareas atencionales

como vimos, sea cual sea su perfil cognitivo y aunque el daño atencional no sea el aspecto principal del mismo.

Lo que parece claro es que los psicólogos actualmente tenemos herramientas para hacer evaluaciones cognitivas precisas pero debemos trabajar para desarrollar programas de rehabilitación efectivos. Sin olvidar, que cerebro, cognición, emoción, aspectos funcionales y calidad de vida muestran correspondencias y relaciones complejas entre sí, no son compartimentos estancos. Por eso, las terapias cognitivas deben acompañarse para optimizarlas, de trabajos en grupo, implicación de los familiares si es posible, medidas funcionales, cuidado de los problemas de depresión, ansiedad o fatiga de los pacientes, ejercicios corporales que impliquen actividad física (adaptados al paciente) como el yoga, charlas educativas sobre la atención o la memoria o sobre los problemas emocionales y medidas de satisfacción subjetiva del paciente y la familia. Actualmente, en Psicología Clínica se siguen estos programas holísticos y multitarea mientras que en Psicología cognitiva, la persona hace tiempo que dejó de ser humana para convertirse en “la gallina que da huevos”, en “el dedo que pulsa la tecla” y pasa a convertirse en una base de datos registrada en la memoria del ordenador, en el medio y no en el fin; así los Psicólogos Cognitivos se ocupan del proceso o de la enfermedad en abstracto pero no del enfermo. No obstante, con las adecuadas precauciones, la Psicología Cognitiva puede aportar a los programas holísticos de rehabilitación, mejores evaluaciones cognitivas, perfiles específicos, mejores tareas pre y post tratamiento. Lo realmente difícil es unir ambos mundos, el laboratorio y la práctica clínica, sacar los modelos teóricos a la luz de la realidad y comprobar si son de utilidad práctica. Es necesaria la investigación básica. Es necesaria la investigación aplicada y es necesario unir ambas.

Respecto a las perspectivas futuras de nuestro trabajo de investigación, tienen que ver con sus propias limitaciones. Sería de gran interés ampliar el tamaño de la muestra de pacientes, así como extender el programa de evaluación y rehabilitación a otros subtipos de EM y a otras enfermedades neurológicas, con la finalidad de establecer y diferenciar sus perfiles cognitivos. Desde el punto de vista teórico es de interés desarrollar el modelo sobre la flexibilidad cognitiva y comparar diferentes medidas de la misma entre sí, para determinar su validez convergente, como el WCST, el TMT, la tarea de Finke... y hacer estudios correlacionales en normales y en diferentes

poblaciones de pacientes neurológicos con las diferentes medidas de flexibilidad cognitiva.

## **2. CONCLUSIONES SOBRE EL PARADIGMA DEL COSTO POR CAMBIO DE TAREA EN SINESTESIA**

El paradigma experimental del Costo por cambio de tarea es un marcador eficaz de sinestesia ideopática frente a la sinestesia aprendida, a diferencia de la tarea Stroop. Pues permite diferenciar a los sinéستetas de personas no sinéستetas con un aprendizaje asociativo grafema-color.

Los sinéستetas grafema-color son capaces de una reconfiguración mental endógena completa, sin costo residual. Lo que es un indicio de su mayor flexibilidad cognitiva.

Es posible que esta mayor flexibilidad cognitiva esté a la base de su mayor creatividad.

## **3. CONCLUSIONES SOBRE EVALUACIÓN Y REHABILITACIÓN COGNITIVA EN EM**

Nuestras principales conclusiones son:

1. los pacientes son más lentos.
2. Los pacientes no son menos exactos
3. Los pacientes perciben que tienen problemas atencionales.
4. Los pacientes presentan problemas de depresión y elevada ansiedad de rasgo.
5. El estado motivacional (baja o excesiva activación) afecta a la percepción de los problemas atencionales (cuestionario de Ponsford y Kinsella) y a la ejecución en algunas tareas atencionales (VSAT, Memoria de Trabajo N-2).
6. La velocidad de procesamiento no afecta al rendimiento en todas las tareas atencionales.
7. El recibir o no tratamiento no afecta a la ejecución en tareas atencionales.
8. La puntuación EDSS no afecta al rendimiento en la mayoría de las pruebas atencionales, salvo en el caso del VSAT.
9. Los pacientes no muestran un deterioro cognitivo general.

10. El patrón de correlaciones nos indica que no todas las tareas atencionales miden lo mismo.
11. La correlación entre tareas atencionales es mayor que con las tareas no atencionales.
12. La correlación entre tareas que miden un mismo componente atencional (por ejemplo, la función ejecutiva) es más elevada.
13. La correlación de las tareas de TR es más elevada que entre las tareas psicométricas.
14. La tarea ANT parece poco discriminativa entre pacientes y controles, y su patrón de correlaciones es poco significativo entre sus componentes (como era esperable si son independientes las redes de alerta, orientación y control) pero también con las restantes tareas atencionales (aunque midan en teoría los mismos componentes: función ejecutiva, selección o atención sostenida).
15. Las tareas de TR parecen más sensibles y discriminativas al daño atencional en EM que las pruebas psicométricas, salvo en el caso del VSAT (que es psicométrica pero muy discriminativa) y de ANT (que es de TR pero poco discriminativa).
16. Los pacientes muestran problemas atencionales en búsqueda visual, orientación, flexibilidad cognitiva, control de interferencias y memoria de trabajo. Se trata de déficits moderados.
17. Los pacientes no muestran problemas atencionales significativos de planificación, alerta o concentración.
18. Los pacientes muestran fatiga ligera o problemas leves de atención sostenida.
19. La rehabilitación cognitiva grupal y con juegos de ordenador ecológicos (wii sport) se muestra más eficaz para los problemas atencionales y emocionales de los pacientes con EM que la rehabilitación atencional individual basada en práctica masiva con tareas de Tiempo de Reacción (entrenamiento cognitivo para procesos específicos).
20. La unión de la psicología cognitiva, aportando modelos teóricos y tareas marcadoras de flexibilidad cognitiva, y de la psicología clínica, en la evaluación y rehabilitación del daño neurológico, resulta fructífera.



## REFERENCIAS

### DE LA PARTE TEÓRICA

#### Sobre sinestesia

- Baron-Cohen, S. Burt, L. Smith-Laittan, F. Harrison, J., Bolton, P. (1996). Synaesthesia: Prevalence and familiarity', *Perception*, **25** (9), 1073–80.
- Baron-Cohen, S., Harrison, J., Goldstein, L.H., Wyke, M. (1993). Coloured speech perception: Is synaesthesia what happens when modularity breaks down?. *Perception*, **22** (4), 419–26.
- Baron-Cohen, S., Wyke, M.A., & Binnie, C. (1987). Hearing words and seeing colours: An experimental investigation of a case of synaesthesia. *Perception*, **16**, 761-767.
- Beeli, G. (2005) When coloured sounds taste sweet. *Nature*, **434**, 38.
- Blakemore, S., Bristow, D., Bird, G., Frith, C., y Ward, J. (2005) Somatosensory activations during the observation of touch and a case of vision–touch synesthesia. *Brain* **128**, 1571–1583.
- Cohen Kadosh, K., y Henik, A. (2007). Can synaesthesia research inform cognitive science? *Trends in Cognitive Sciences*, **11**, 177-184.
- Cohen-Kadosh, R. y Henik, A. (2006). Color congruity effect: where do colors and numbers interact in synesthesia? *Cortex* **42**, 259–263.
- Cohen-Kadosh, R., Sagiv, N., Linden, D. E. J., Robertson, L. C., Elinger, G., y Henik, A. (2005). When blue is larger than red: colors influence numerical cognition in synesthesia. *Journal of Cognitive Neuroscience* **17**, 1766–1773.
- Cytowic, R. E. (2002). Touching tastes, seeing smells—and shaking up brain science. *Cerebrum*, **4**(3), 7–26.
- Cytowic, R.E. (1989), *Synaesthesia : A Union of the Senses*. (New York: Springer-Verlag).
- Cytowic, R.E. (1993). *The man who tasted shapes*. New York: Putnam.
- Cytowic, R.E. (1997). Synaesthesia: Phenomenology and neuropsychology — A review of current knowledge. In Baron-Cohen & Harrison.

- Cordoba, M. J. (2009). Mayor incidencia de sinestesia en estudiantes de bellas artes. III Congreso Internacional de Sinestesia, ciencia y arte. Granada.
- Day, S. (2004). Trends in synesthetically colored graphemes and phonemes— 2004 revision. Available from <http://home.comcast.net/~sean.day/Trends2004.htm>
- Day, S. (2005). Some Demographic and Socio-cultural Aspects of Synesthesia. En Robertson, L.C. y Sagiv, N. (Eds.), *SYNESTHESIA: Perspectives from Cognitive Neuroscience* (pp. 11-33). Oxford University Press, New York.
- Dixon, M.J., Smilek, D. y Merikle, P.M. (2004) Not all synaesthetes are created equal: Distinguishing between projector and associator synaesthetes. *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience*, 4, 335-343.
- Dixon, M. J., Smilek, D., Duffy, P. L., y Merikle, P. M. (2006). The role of meaning in grapheme-colour synaesthesia. *Cortex*, 42, 243-252.
- Dixon, M.J., Smilek, D., Cudahy, C. y Merikle, P.M. (2000). Five plus two equals yellow. *Nature*, 406 (6794), p. 365.
- Domino, G. (1989). Synaesthesia and creativity in fine art students: an empirical look. *Creativity Research Journal*, 2, 17-29.
- Edquist, J., Rich, A.N., Brinkman, C., y Mattingley, J.B. (2006) Do synaesthetic colours act as unique features in visual search? *Cortex* 42, 222–231.
- Esterman, M., Verstynen, T., Ivry, R. B., y Robertson, L. C. (2006). Coming unbound: disrupting automatic integration of synesthetic color and graphemes by transcranial magnetic stimulation of the right parietal lobe. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18, 1570–1576.
- Grossenbacher, P. G., y Lovelace, C. T. (2001). Mechanisms of synaesthesia: Cognitive and physiological constraints. *Trends in Cognitive Sciences*, 5, 36–41.
- Grossenbacher, P.G. (1997) Perception and sensory information in synesthetic experience. In *Synesthesia: Classic and Contemporary Readings* (Baron-Cohen, S. and Harrison, J., eds), 148–172, Blackwell.
- Harrison, J. (2001). *Synaesthesia: The strangest thing*. Oxford: Oxford University Press.
- Hochel, M., y Milán E.G. (2008). Synaesthesia: the existing state of affairs. *Cognitive Neuropsychology*, 25, 93-117.

- Hochel, Matej (2008). *Synaesthesia: Union of Senses*. Tesis Doctoral, Universidad de Granada.
- Hubbard, E.M. y Ramachandran, V.S. (2005). Neurocognitive mechanisms of synesthesia. *Neuron*, Vol. 48, 509–520.
- Hubbard, E.M., Arman, A.C., Ramachandran, V.S., y Boynton, G.M. (2005). Individual differences among grapheme-color synesthetes: brain-behavior correlations. *Neuron*, 45, 975–985.
- Iborra, O. (2011). *Sinestesia: El ejecutivo central en interacciones de modalidad cruzada*. Tesis Doctoral. Universidad de Granada.
- Marks, L. E. (1984). Synesthesia and the arts. In W. R. Crozier & A. J. Chapman (Eds.), *Cognitive processes in the perception of art*. Amsterdam: North Holland/ Elsevier Science.
- Marks, L. E. (1987). On cross-modal similarity: Auditory- visual interactions in speeded discrimination. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 13, 384–394.
- Marks, L.E. y Odgaard, E.C. (2005). Developmental Constraints on Theories of Synesthesia. En In Robertson, L.C. y Sagiv, N. (Eds.), *SYNESTHESIA: Perspectives from Cognitive Neuroscience* (214-236). Oxford University Press, New York.
- Marks, L.E., Hammeal, R.J., Bornstein, M.H. y Smith, L.B. 1987. Perceiving similarity and comprehending metaphor. *Monographs of the Society for Research in Child Development* 52. 1-100.
- Martino, G. y Marks, L.E. (2001) Synesthesia: strong and weak. *Current Directions Psychological Science*. 10, 61–65.
- Mattingley, J.B., Rich, A.N., Yelland, G. y Bradshaw, J.L. (2001). Unconscious priming eliminates automatic binding of colour and alphanumeric form in synaesthesia. *Nature*, 410, 580–582.
- Milán, E.G., Hochel, M., González, A., Tornay, F., McKenney, K., Díaz Caviedes, R., Mata Martín, J.L., Rodríguez Artacho, M.A., Domínguez García, E. y Vila, J. (2007) Experimental Study of Phantom Colours in a Colour Blind Synaesthete. *Journal of Consciousness Studies*, **14**, No. 4, 2007, pp. 75–95.

- Milán, E.G., Rubio, J.L., Rodríguez-Artacho, M.A., DeCordoba, M.J. and Ruiz, J (aceptado). Visual creativity in synesthesia with the Finke Task. *Creativity Research journal*.
- Mills, C.B., Boteler, E.H., y Oliver, G.K. (1999). Digit synaesthesia: An ease using a Strooplike test. *Cognitive Neuropsychology*, 16, 181-191.
- Muggleton, N., Tsakanikos, E., Walsh, V., y Ward, J. (2007). Disruption of the synaesthesia following TMS of the right posterior parietal cortex. *Neuropsychologia*, 45, 1582-1585.
- Myles, K.M., Dixon, M.J., Smilek, D., y Merikle, P.M. (2003). Seeing double: the role of meaning in alphanumeric-colour synaesthesia. *Brain Cognition*, 53, 342–345.
- Nikolić, D. (2009) Is synaesthesia actually ideaesthesia? An inquiry into the nature of the phenomenon. *Proceedings of the Third International Congress on Synaesthesia, Science & Art*, Granada, Spain, April 26-29, 2009
- Odgaard, E. C., Flowers, J. H., y Bradman, H. L. (1999). An investigation of the cognitive and perceptual dynamics of a colour-digit synaesthete. *Perception*, 28, 651–664.
- Ramachandran, V.S. y Hubbard, E.M. (2001) Synaesthesia – A window into perception, thought and language. *Journal of Consciousness Studies*, 8, (12), 3-34.
- Ramachandran, V.S. y Hubbard, E.M. (2003a). The Phenomenology of Synaesthesia. *Journal of Consciousness Studies*, 10 (8), 49-57.
- Ramachandran, V. & Hubbard, E.M. (2003b). Hearing Colors, Tasting Shapes. *Scientific American*, 288 (5), 52-59.
- Rich, A. N., Bradshaw, J. L., & Mattingley, J. B. (2005). A systematic, large-scale study of synaesthesia: implications for the role of early experience in lexical colour associations. *Cognition* 98, 53–84.
- Rich, A. N., Williams, M. A., Puce, A., Syngeniotis, A., Howard, M. A., y McGlone, F. (2006). Neural correlates of imagined and synaesthetic colours. *Neuropsychologia* 44, 2918–2925.
- Rich, A.N. y Mattingley, J.B. (2002) Anomalous perception in synaesthesia: a cognitive neuroscience perspective. *Natural Revision Neuroscience*, 3, 43–52.

- Sagiv, N. (2004) Synesthesia in perspective. In *Synesthesia: Perspectives from Cognitive Neuroscience* (Robertson, L.C. and Sagiv, N., eds), 3–10, Oxford University Press.
- Sagiv, N., y Ward, J. (2006). Cross-modal interactions: Lessons from synesthesia. In S. Martinez-Conde et al. (Eds.), *Progress in brain research* (263–275). Amsterdam: Elsevier Science.
- Shanon, B. (1982) Color associates to semantic linear orders. *Psychological Research*, 44, 75–83.
- Simner, J., y Ward, J. (2006). The taste of words on the tip of the tongue. *Nature*, 444, 438-438.
- Simner, J., Lanz, M., Jansari, A., Noonan, K., Glover, L., y Oakley, D. A.(2005). Non-random associations of graphemes to colours in synaesthetic and non-synaesthetic populations. *Cogn. Neuropsychol.* 22, 1069–1085.
- Smilek, D. y Dixon, M.J. (2002). Towards a Synergetic Understanding of Synaesthesia: Combining Current Experimental Findings Withs Synaesthetes' Subjective Description. *PSYCHE*, 8 (1). <http://psyche.cs.monash.edu.au/v8/psyche-9-01-smilek.html>
- Ward, J. (2004). Emotionally mediated Synaesthesia. *Cognitive Neuropsychology*, 21 (7), 761-772.
- Ward, J., Huckstep, B., y Tsakanikos, E.. (2006) Sound–colour synaesthesia: to what extent does it use cross-modal mechanisms common to us all? *Cortex* 42, 264–280.
- Ward, J., Thompson, D., Ely, R. and Kaminski, F. (2008). Synaesthesia, creativity and art, *The British Psychology society*, 99, 127-141.
- Weiss, P. H., Shah, N. J., Toni, I., Zilles, K., y Fink, G. R. (2001). Associating colours with people: A case of chromatic-lexical synaesthesia. *Cortex*, 37, 750–753.

### **Sobre Esclerosis Múltiple**

- Adonius De Sousa, E., Albert, RH. And Kalman, B. (2002). Cognitive impairment in MS:A review. *American Journal of Alzheimer´s disease*.

- Amato, MP., Zipoli, V. and Portaccio, E. (2006) MS-related cognitive changes: A review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of neurological sciences*, 245 (1-2):41-46.
- Allen D. N., Goldstein G., Heyman R. A., Rondinelli T. (1998) Teaching memory strategies to persons with multiple sclerosis. *Journal of rehabilitation research and development*. vol. 35, no4, pp. 405-410
- Antel J.P.; Richman D.P.; Medof M.E. y Arnason B.G.W. (1978). Lymphocyte Function and the Role of Regulation Cells in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 28: 106-110.
- Amato M. P., Ponziani G., Pracucci G., Bracco L., Siracusa G. y Amaduci L. (1995). Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Archives of Neurology*, 52(2): 168-172.
- Arbizu Urdiaint T. (1993). Clínica de la Esclerosis Múltiple. En *Nuevas Perspectivas en el Diagnóstico de la Esclerosis Múltiple* (Hernández Pérez M. A. y Fernández O.). pp. 11-18. Du Pont Pharma, Barcelona.
- Archibald, C.J., Wei, X., Scout, J.N., Wallance, C.J., Zhang, Y., Metz, L.M., Mitchell, J.R. (2004). Posterior fossa lesion volume and slowed information processing in multiple sclerosis. *Brain*, 127: 1526-1534.
- Arnett, P.A., Rao, S.M., Grafman, J., Bernardin, L., Luchetta, T., Binder, J.R., et al. (1997). Executive functions in multiple sclerosis: An analysis of temporal ordering, semantic encoding and planning abilities. *Neuropsychology*, 11, 535-544.
- Arnett, P.A., Rao, S.M., Bernardin, L., Grafman, J., Yerkin, F.Z., Lobeck, L. (1994). Relationship between Frontal Lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test Performance in Patients with Multiple Sclerosis. *Neurology*, 44: 420-425.
- Barak Y., y Achiron A. (2002). Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 47: 11-14.
- Barroso, J., Nieto, A., Olivares, T., Wollmann, T., Hernández, M.A. (2000). Evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 30,(10): 985-988.

- Batchelor J.R., Compston D.A.S. y McDonald W.I. (1978). The Significance of the Association between HLA and Multiple Sclerosis. *British Medical Bulletin*, 34: 279-284.
- Beatty WW, Goodkin DE, Hertsgaard D, Monson N. (1990). Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. Do diagnostic type, disease duration, and disability matter?. *Arch. Neurol*, 47: 305-308.
- Beatty W.W., y Monson N. (1991). Metamemory in multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 13(2): 309-327.
- Beatty WW, Monson N.(1996). Problem solving by patients with multiple sclerosis comparison of performance on the Wisconsin and California Card Sorting Tests. *J Int Neuropsychol Soc.* 2. 134-140.
- Beatty W.W., Paul R.H., Wilbanks S.L., Hames K.A., Blanco C.R. y Goodkind D.E. (1995). Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the screening examination for cognitive impairment (SEFCI); *Neurology*, 45: 718-723.
- Benedict, R.H.B., Weinstock-Guttman, B., Fishman, I., Sharma, J.Tjoa CW.,Bakshi R, et al. (2004). Prediction of neuropsychological impairment in MS: Comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Archives of neurology*, 61(2):226-230.
- Benedict, R.H. B., Bobholz, J. (2007) Multiple Sclerosis . *Seminars in Neurology*, 27(1):78-85.
- Benedict, R.H.B., Thompson, LL., Foley, FW., Weinstock-Guttman, B., Munschauer, F. (2004)Reliable screening for neuropsychological impairment in MS. *Multiple Sclerosis*, 10(6):675-678.
- Benton A.L. y Hamsher K. (1976). *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa city: University of Iowa.
- Benton A.L., Hamsher K.S., Varney N.R. y Spreen O. (1983). *Contributions to Neuropsychological Assessment: a clinical manual*. New York: Oxford University Press.

- Bramwell B. (1903). On the relative Frequency of Disseminated Sclerosis in this Country (Scotland and the North of England) and in America. *Review of Neurology and Psychiatry*, 1: 12-17.
- Brickenkamp, R. (1981). *Test d2: Aufmerksamkeits-Belastungs-test: Handanweisung* (Test d2: Concentration- Endurance- Test: Manual, 7<sup>th</sup> edn). Gottingen. Verlag fur Psychologie.
- Calabrese, P. (2006) Neuropsychology of Multiple Sclerosis- an overview. *Journal of neurology*, 253:10-15.
- Camp, S.J., Stevenson, V.L., Thompson, A.J., Miller, D.H., Borrás, C., Auriacombe, S. et al. (1999). Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis. A controlled study with MRI correlates. *Brain* 122: 1341-1348.
- Caminero A. (2001). El sistema autonómico en la Esclerosis Múltiple. *Cuadernos de Esclerosis Múltiple*. 11; 26-37.
- Chiara valloti, N. and DeLuca, J. (2008) Cognitive impairment in MS. *The Lancet Neurology*, 7(12):1139-1151.
- Cohen JA., Fischer JS., Bolibrush D. (2000). Intrarater and interrater reliability of the MS Functional Composite outcome measure. *Neurology*, 54: 802-806.
- Criado, M. (2008) Directora de la Escuela Internacional de Yoga y profesora en la fundación contra la esclerosis múltiple de Madrid. *Yoga: apoyo terapéutico en personas con Esclerosis Múltiple*. [www.escueladeyoga.com](http://www.escueladeyoga.com)
- Christodoulou, c., Krupp, LB, Liang, Z., Huang W., Melville, P., Roque C, et al. (2003) Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology*, 60(11):1793-1798.
- Cutajar, R., Ferriani, E., Scandellari, C., Sabattini, L., Trocino, C., Marchello, L.P., Stecchi, S., Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patient, *Journal of NeuroVirology*, 2000.
- De Sonneville L, Boringa J, Reuling I, Lazeron R, Ader H, Polman C. (2002). Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *NeuroPsychologia*, 40: 1751-1765.

- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E. Y Ober, B.a. (1987). *California Verbal Learning Test. Research Edition Manual*. New York: Psychological Corporation.
- DeLuca J, Barbieri-berger S, Johnson SK. (1994). The nature of memory imparirments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *J Clin Exp NeuroPsychol*, 16: 18-189.
- DeLuca J, Chelune GJ, Tulsy DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. (2004). Is Speed Of Processing Or Working Memory The Primary Information Processing Deficit In Multiple Sclerosis?. *J Clin Exp NeuroPsychol*, 26: 550-562.
- Demarre HA, DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ. ( 1999). Information processing speed- A key déficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *J Neurol NeuroSurg Psychiatry*, 67(5): 661-663.
- Dent A, Lincoln NB. (2000). Screening for memory problems in multiple sclerosis (Brief Report). *Br J Clin Psychol*, 39: 311-315.
- Detels R.;Visscher B.R.; Malmgren R.M.; Coulson A.H.; Lucia M.V. y Dudley J.P. (1977). Evidence for Lower Susceptibility to Multiple Sclerosis in Japanese- Americans. *American Journal of Epidemiology*, 105. 303-310.
- Donald W., Paty, MD(1999). Técnicas de RM útiles en la Esclerosis Múltiple. The National Hospital for Neurology & Neurosurgery Queen Square. London.
- Drew, M., Tippett, L.J., Starkey, N. and Isler, R.B. (2008) Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: A descriptive study. *Arhives of Clinical Neuropsychology*, 23, 1-19.
- Ebers G.C.; Bulman D.E. y Sadovnik A.D. (1984). A Population Based Twin Study in Multiple Sclerosis. *American Journal of Human Genetic*, 36: 49.
- Filippi M., Alberoni M., Martinelli V., Sirabian g., Bressi S., Canal N. y Comi G. (1994). Influence of clinical variables on neuropsychological performance in multiple sclerosis. *European Neurology*, 34: 324-328.
- Ficher, J.S., foley, F.W., Aikens, J.E., Ericson, G.D., Rao, S.M., & Shindell, S. (1994). What do we really know about cognitive dysfunction, affective disorders, and stress in

multiple sclerosis?. A practitioner's guide. *Journal of Neurological Rehabilitation* 8: 151-164.

Foong J, Rosewicz L, Quaghebeur G, Davie C.A., Kartsounis LD, Thompson AJ, Miller DH and Ron MA. (1997). Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain*, 120: 15-26.

Fischer J. S., LaRocca N. G., Miller D. M., Ritvo P. G., Andrews H. And Paty D. W. (1999) Recent developments in the assessment of quality of life in multiple sclerosis, *Mult Scler.*

Franco, MA., Orihuela, T., Bueno, Y. y Cid, T. (2000 a). Programa Grador. Rehabilitación cognitiva por ordenador. Actas Congreso Iberoamericano IBERDISCAP, 439-442, Madrid, 18 a 20 de Octubre de 2000.

Franco, MA., Orihuela, T., Bueno, Y. y Cid, T. (2000 b). Programa Grador. Programa de evaluación y rehabilitación cognitiva por ordenador. Valladolid: Edintras.

García JR.; Rodríguez S.; Sosa A. M.; Batista E.; Corujo E.; Font De Mora Turón A.; Hernández D. y Betancor P. (1989). Prevalence of Multiple Sclerosis in Lanzarote (Canary Islands). *Neurology*, 39: 265-267.

Gentry, T. (2008). PDAs as Cognitive Aids for People With Multiple Sclerosis. *American Journal of Occupational Therapy*, (62), 18-27.

González-Rosa, J.J., Vázquez-Marrufo, m., Vaquero, E., Duque, P., Borges, M., Izquierdo, G., y Gómez, c..(2005). Paradigma de Posner y Esclerosis Múltiple. 5ª Reunión Científica sobre Atención, RECA 2005, Universidad de Murcia, Murcia.

Grigsby J. y Kaye K. (1994). Alphanumeric sequencing a report on a brief measure of information processing used among persons with multiple sclerosis. *Perceptual and motor skills*, 78: 883-887.

Gronwall, D.M. (1977). Paced auditory serial-addition task. A measure of recovery from concussion: *Perceptual and Motor Skills*, 44: 367-373.

Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS, Franklin GM. (1985). NeuroPsychological findings in Relapsing/Remitting and Chronic Progressive Multiple Sclerosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 53: 103-110.

- Hernández Pérez M.A. (1993). El dilema en el diagnóstico de la esclerosis múltiple. En: *Nuevas Perspectivas en el Diagnóstico de la Esclerosis Múltiple* (Hernández Pérez M.A. y Fernández O.) pp: 1-4. Du Pont Pharma, Barcelona.
- Honing, L.S., Ramsay, E., & Sheremata, W.A. (1992). Event-related potential P300 in multiple sclerosis: relation to magnetic resonance imaging and cognitive impairment. *Archives of Neurology* 49: 44-50.
- Hooper H.E. (1958). *The Hooper Visual Organization Test Manual*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Isaksson A. K., Ahlstrom G. and Gunnarsson L. (2005) Quality of life and impairment in patients with multiple sclerosis, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; 76: 64–69
- Joffe RT., Lippert GP., Gray TA., Sawa G. and Horvath Z.(1987) Mood disorders and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 44:376–378
- Jose Sa, M. (2008) Psychological aspects of MS. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 110, 868-877.
- Klonoff H, Clark C, Oger J, et al. (1991). Neuropsychological performance in patients with mild multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis.*, 179: 127-131.
- Kaplan E.F., Goodglass H. y Weintraub S. (1983). *The Boston naming Test*. Philadelphia: Lea y Febiger.
- Koopmans R.A., Li D.K.B., Grochowski E., Cutler P.J. y Paty D.W. (1989). Bening versus chronic progressive multiple sclerosis: magnetic resonance imaging features. *Annals of Neurology*, 25: 74-81.
- Kujala P., Portin R., Revonsuo A. And Ruutiainen J. (1995). Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, Vol 59, 77-82.
- Kuroiwa Y.; Shibasaki H. y Ikeda M. (1983). Prevalence of Multiple Sclerosis and its north to south gradient in Japan. *Neuroepidemiology*, 2: 62-69.
- Kurtzke J.F. (1975). A Reassessment of the Distribution of Multiple Sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 51: 110-136.

- Kurtzke, JF. (1983). Rating neurological impairment in multiple sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*, 33: 1444-1452.
- Kurtzke J.F. y Hyllested K. (1979). Multiple Sclerosis in the Faroe Island (I). Clinical and Epidemiological Features. *Annals of Neurology*, 5: 6-21.
- Lincoln NB., Dent A., Harding J., Weyman N., Nicholl C., Blumhardt LD., Playford ED. (2002) Evaluation of cognitive assessment and cognitive intervention for people with multiple sclerosis. *Journal Neurology Psychiatry*. Jan;72(1):93-8.
- Litvan I, Grafman J, Vendrell P, Martínez JM, Junque C, Vendrell JM, Barraquer-Bordas L. (1988). Multiple Memory Deficits in patients with Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 45: 607-611.
- Mahler ME. (1992). Behavioral manifestations associated with multiple sclerosis. *Psychiatr Clin North Am*, 15(2): 427-438.
- Mathiowetz, VG., Fynlayson ML., Matuska KM., Chen HY. and Luo Pe. (2005) Randomized controlled trial of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11: 560-92.
- Maurelli M., Marchioni E., Cerretano R., Bosone D., Bergamaschi R., Citterio A., Martelli A., Sibila L. y Savoldi F. (1992). Neuropsychological Assessment in MS : Clinical, Neuorphysiological and Neuroradiological Relationships. *Acta neurologica Scandinavica*, 86: 124-128.
- McDonald W.I. (1984). Multiple Sclerosis: Epidemiology and HLA Associations. En : Scheinberg L.; Raine C.S. eds. *Multiple Sclerosis: Experimental and Clinical Aspect*. New York: The New York Academy of Sciences; 109-117.
- McDonald W.I. (1986). The Mystery of the origin of Multiple Sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 49: 113-123.
- McDonald W., Compston A., Edan G., Hangtung H., Lublin F., McFarland H., Paty D., Polman C., Reingold S., Sandberg-Wolheim M., Sibley W., Thompson A. y Van Den Noorts. (2001). Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 50: 121-7.

- Mendozzi L, Pugnetti L, Sacconi M, Motta A. (1993). Frontal lobe dysfunction in multiple sclerosis as assessed by means of lurian tasks : effect of age at onset. *J Neurol Sci.* 115 Suppl: S42-S50.
- Miller D.H. y Hornabrook R.W. (1984). Multiple Sclerosis in Wellington: Some Clinical and Epidemiological Features and HLA Types. *Austr. NZ J.Med.*; 14(3). Suppl. 1, 334.
- Miyake, A., Friedman, ND., Emerson, MJ., Witzki, A., Howerter, A. and Wager, Td. (2000) The unity and diversity of executive functions and their contribution to complex frontal lobe tasks : a latent variable analysis. *Cogn Psychol*, 41(1) :49-100.
- Mohr D. C., Hart S. L., Fonareva I. and Tasch E. S. (2006) Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics, *Mult Scler* 2006; 12; 204
- Mussini J.M. (1978). Sclérose en Plaques. *Encycl. Med. Chir. (Paris). Neurologie*, Fasc. 17074 B-10 (3-1978).
- Nieto, A., Barroso, J., Olivares, T., Wollmann, T., y Hernández, M.A. (1996). Alteraciones Neuropsicológicas en la Esclerosis Múltiple. *Psicología Conductual*, Vol. 4, 401-416.
- O'Brien AR., Chiaravalloti N., Goverover Y. and DeLuca J. (2008) Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Archives Psychology Medilne Rehabilitation.* 89:761-9
- Oken, MD, S. Kishiyama, MA, D. Zajdel, D. Bourdette, MD, J. Carlsen, AB, M. Haas, DC MA, C. Hugos, MS PT, D. F. Kraemer, PhD, J. Lawrence, BS and M. Mass, MD. (2004) Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology*, 62; 2058-2064.
- Olivares Pérez, T. (1996). Neuropsicología de la Esclerosis Múltiple. Estudio del Patrón de Afectación en Fases Tempranas. *Tesis Doctoral*. Facultad de Psicología. Universidad de la Laguna.
- Ozonoff S and Jensen J. (1999). Brief Report: Specific executive function profiles in three neurodevelopmental disorders. *Journal of Austism and Developmental Disorders*; vol 29, nº2.

- Palfy G. (1982). Multiple Sclerosis in Hungary including the Gypsy Population. En Kuroiwa Y. y Kurland L.T. eds. *Multiple Sclerosis East and West*. Basel: Karger: 149-157.
- Pan, JW., Krupp, LB., Elkins, LE., Coyle, PK. (2001). Cognitive dysfunction lateralizes with NAA in MS. *Applied Neuropsychology*, 8:155-160.
- Parmenter, B.A., Shucard, J.L. and Shucard, D.W. (2007). Information processing deficits in MS: a matter of complexity. *Journal of International Neuropsychological Society*, 13, 417-423.
- Paty D.W., Li D.K.B., UBC MS/MRI Study Group y IFNB Multiple Sclerosis Study Group. (1993). Interferon Beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis . II. MRI Analysis Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Neurology*, 43: 662-667.
- Pelosi L, Geesken JM, Holly M, et al. (1997). Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain*, 120(part II): 2039-2058.
- Peyser JM, Rao SM, LaRocca NG, Kaplan E. (1990). Guidelines for NeuroPsychological Research in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 47: 94-97.
- Plohmann, A.M., Kappos, L., Ammann, W., Thordai, A., Wittwer, A., Huber, S. Bellaiche, Y., & Lechner-Scott, J. (1998). Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64, 455-462.
- Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L. (1983). New diagnostic criteria for MS: *Guidelines for research protocols*, 227:231.
- Rammohan KW., Rosenberg JH., Lynn DJ., Blumenfeld A., Pollack C. and Nagaraja HN. (2002). Efficacy and safety of modafinil for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two-centre phase 2 study. *J Neurol neurosurg Psychiatry* 72: 179-183.
- Rao, SM (2004). Cognitive function in patients with multiple sclerosis: Impairment and treatment. *International Journal of MS Care*, 1: 9-22.
- Rao SM. (1986). NeuroPsychology of Multiple Sclerosis: a critical review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8: 503-542.

- Rao SM, Grafman J, DiGiulio D, et al. (1993). Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology, 7*: 364-374.
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, unverzagt F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: frequency, patterns, and prediction. *Neurology, 41*: 2014-2015.
- Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, St Aubin-Faubert P, Bernardin L. (1989a). Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology, 39*: 161-166.
- Rao SM, Leo GJ, St. Aubin-Faubert P. (1989b). On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol, 11*: 699-712.
- Raven JC. (1958). *Advanced Progressive Matrices, Set 1*. Manual. London: H.K. Lewis.
- Reitan RM, Reed JC, Dyken M. (1971). Cognitive, Psychomotor and Motor correlates of Multiple Sclerosis. *Journal of Nervous and Mental Disease; 153*: 218-224.
- Reitan, R.M. and Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Tucson: Neuropsychology Press.
- Ron MA, Callanan MM, Warrington EK. (1991). Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study. *Psychol Med, 21*: 59-68.
- Rovaris M, Filippi M, Falautano M, et al. (1998). Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology, 50*: 1601-1608.
- Rovaris, M., Iannucci, G., Falautano, M., Possa, F., Martinelli, V., Comi, G. et al (2002) Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting MS: An exploratory study with diffusion tensor MR imaging. *Journal of neurological Science, 195*:103-109.
- Ruchkin, D.S., Grafman, J., Krauss, G.L., Johnson, R., Canoune, H., & Ritter, W. (1994). Event-related brain potential evidence for a verbal working memory deficit in multiple sclerosis. *Brain 117*: 289-305.
- Sandroni, P., Walker, C., & Starr, A. (1992). Fatigue in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology 49*: 517-524.

- Serrano Ferrer J.(2005) Tratamiento Fisioterapéutico de la Fatiga en Esclerosis Múltiple. *Fisioterapia* 27 (4):219-27.
- Spielman R.S. y Nathason N. (1982). The Genetics of Susceptibility to Multiple Sclerosis. *Epidemiology Rev.*, 4: 45-65.
- Stablum F, Meligrana L, Sgaramella T, Bortolon F, Toso, V. (2004). Endogenous task shift processes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain and Cognition*, 56: 328-331.
- Sterns, A.(2005). Curriculum Design and Program to Train Older Adults to Use Personal Digital Assistants. *The Gerontologist*, 45(6), 828–834.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions: *Journal of Experimental Psychology*, 18: 643-662.
- Swingler RJ. y Compston D. (1986). The Distribution of Multiple Sclerosis in the United Kingdom. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 49: 1115-1124.
- Tarrega, I. (1994). Cognitive Psychostimulation. A non pharmacological therapeutic strategy in Alzheimer's disease. En Selmes, M. and Selmes, MA. Eds. Updating of Alzheimer's disease. III rd Annual meeting Alzheimer Europe. Madrid, 1994; 72-80.
- Tarrega, L., Bocado, M., Modinos, G., Badena, S., Espinosa, A., Morera, A., Guitart, M., Balcells, J., López, C. and Becker, J.T. (2006). A randomized pilot study to assess the efficacy of Smartbrain: an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease. *Journal of neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77, 1116-1121.
- Thaugott U.; Reinherz E.C. y Raine C. (1983). Distribution of T-Cells subsets within active chronic lesions. *Science*, 219: 308-310.
- Tourtellotte W.W. (1983). New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis : Guidelines for Research Protocols. *Annals of Neurology*, 13 : 227-231.
- Trevethan, CT. (2009) Executive functioning in MS: association with theory of mind, empathy and quality of life. Tesis Doctoral. The University of Edinburgh. Clinical Psychology Thesis Collection.

- Vanderploeg, R.D. (2000) *Clinicians guide to neuropsychological assessment*. Mahwah: Laurence Erlbaw Associates.
- Vazquez-Marrufo, M., González—Rosa, J.J., Duque, P., Vaquero, E., Borges, M., Izquierdo, G., y Gómez, CM. (2005). Análisis electroencefalográfico del deterioro atencional en Esclerosis Múltiple. *5ª Reunión Científica sobre Atención, RECA 2005*, Universidad de Murcia, Murcia.
- Vendrell, J.M., Renom, M., Garolea, I., González, I., Maguet, P. y Galán, I. Uso de un programa de rehabilitación cognitiva informatizada en la esclerosis múltiple. // *Internacional Congreso of Neuropsychology in the Internet*.
- Villoria E. (2007). Rehabilitación Cognitiva en terapia ocupacional. Proyecto docente.
- Wachowius UJ. (2005). Cognitive impairment in primary and secondary progressive MS. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27:65-77.
- Walsh M.J. y Tourtellotte W.W. (1983). The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. En: Hallpike J.F., Adams C.W.M. y Tourtellotte W.W. eds. *Multiple Sclerosis*. London: Chapman Hall: 275-358.
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale Manual*. San Antonio, T.X.: The Psychological Corporation.
- Zifko UA., Rupp M., Schwarz S. And Zipko HT.(2002) Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open label study. *J Neurol*; 249: 983-987.
- Zwick, D. (2004) Tesis doctoral . Yoga and Multiple Sclerosis.Consortium of MS Centers.[www.ms-care.org](http://www.ms-care.org).

## DE LA PARTE EMPÍRICA

### **Capítulo 6. Sobre estudio de flexibilidad cognitiva en sinestesia.**

#### References

- Allport, A. D. and Wyllie, G. (1999). Task-switching: positive and negative priming of task set. In G., Humphreys, J. Duncan, & A. Treisman (Eds.), *Attention, space, and action: Studies in cognitive neuroscience*. Oxford: University Press.

- Allport, A., Styles, E. A., and Hsieh, S. L. (1994). Shifting intentional set: Exploring the dynamic control of tasks. In C. Umiltà & M. Moscovitch (Eds.), *Attention and performance XV*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Cohen Kadosh, R., Sagiv, N., Linden, D.E.J., Robertson, L.C., Elinger, G. and Henik, A. (2005). When blue is larger than red: Colors influence numerical cognition in synaesthesia. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17 (11),1766-1773.
- Dixon, M.J., Smilek, D., Cudahy, C., and Merikle, P.M. (2000). Five plus two equals yellow. *Nature*, vol. 406, 365
- Eagleman, D., Kagan, A.D., Nelson, S.S., Sagaram, D., and Sarma, A. (2007).A standardized test battery for the study of synaesthesia. *Journal of Neuroscience Methods*, 159, 139-145.
- Gilbert, S. J. and Shallice, T. (2002). Task switching. A PDP model. *Cognitive Psychology*, 44, 297-337.
- Jersild, A.T. (1927) Mental set and shift. *Archives of Psychology*, 89.
- Meier, B. and Rothen, N. (2009). Training grapheme-color associations produce a synesthetic Stroop effect but not a conditioned synesthetic response. *Neuropsychologica*, 47, 1208-1211.
- Meiran, N. (1996). Reconfiguration of processing mode prior to task performance. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 2, 1423-1442.
- Meiran, N., Chorev, Z., and Sapir, A. (2000). Component processes in task switching. *Cognitive Psychology*, 41, 211-253.
- Milan, E.G., Sanabria, D., Tornay, F. and Gonzalez, A. (2005). Exploring task set reconfiguration with random task sequences. *Acta Psychologica*, 118, 319-331.
- Rich, A.N., and Matlingley, J.B. (2002). Anomalous perception in synesthesia: A cognitive neuroscience perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 43-52.
- Rogers, R. D., and Monsell, S. (1995). Cost of a predictable switch between simple cognitive tasks. *Journal of Experimental Psychology: General*, 124, 207-231.

- Ruthruff, E., Remington, R. W., and Johnston, J. C. (2001). Switching between simple cognitive tasks. The interaction of top-down and bottom-up factors. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 27, 1404-1419.
- Schneider, W. (1988). Micro Experimental Laboratory: An integrated system for IBM PC compatibles. *Behaviour Research Methods, Instruments, & Computers*, 20, 206-271.
- Smilek, D. and Dixon, M.J. (2002). Towards a synergistic understanding of Synaesthesia. *Psyche* 8(01).
- Sohn, M. H. And Anderson, J. R. (2001). Task preparation and task repetition: two component model of task switching. *Journal of Experimental Psychology: General*, 130, 764-778.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662
- Tornay, F. J., and Milan, E. G. (2001). A more complete task-set reconfiguration in random than in predictable task switch. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology A*, 54, 785-803.

## **Capítulo 7. Sobre evaluación de la función ejecutiva en EM.**

### References

- Poser ChM, Brinar, VV. Criterios diagnósticos para la E.M.. Una revisión histórica. Cuadernos de E.M.1994
- Koopmans RA, Li DK, Oger JJ, Kastrukoff, LF, Jardine C Costley L, Hall S, Grochowski EW, Paty DW. Chronic progressive multiple sclerosis: serial magnetic resonance brain imaging over six months. *Ann Neurol*. 1989, 26(2), 248-56.
- Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurolog*. 1983, 33: 1444-52.
- Beatty WW, Paul RH, Wilbanks SL, Hames KA, Blanco CR, Goodkind DE. Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the

screening examination for cognitive impairment (SEFCI). *Neurology* 1995; 45: 718-23.

Beatty WW, Monson N. Problem solving by patients with multiple sclerosis comparison of performance on the Wisconsin and California Card Sorting Tests. *J Int Neuropsychol Soc.* 1996; 2: 134-40.

Ficher JS, Foley FW, Aikens JE, Ericson GD, Rao SM, Shindell S. What do we really know about cognitive dysfunction, affective disorders, and stress in multiple sclerosis? A practitioners guide. *J Neurol Rehab* 1994; 8: 151-64.

Amato MP, Ponziani G, Pracucci G, Bracco L, Siracusa G, Amaduci L. Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch Neurol.* 1995, 52(2): 168-72.

Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Miller DH, Borrás C, Auriacombe S. et al. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis. A controlled study with MRI correlates. *Brain* 1999; 122: 1341-1348.

Peyser JM, Rao SM, LaRocca NG, Kaplan E. Guidelines for NeuroPsychological Research in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*, 1990; **47**: 94-97.

Rao SM. (1986). NeuroPsychology of Multiple Sclerosis: a critical review. *J Clin Exp Neuropsych* 1986; 8: 503-42.

Demarre HA, DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ. Information processing speed- A key déficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *J Neurol NeuroSurg Psych* 1999; 67(5): 661-63.

De Sonneville L, Boringa J, Reuling I, Lazeron R, Ader H, Polman C. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *NeuroPsychologia* 2002; 40: 1751-65.

Archibald, C.J., Wei, X., Scout, J.N., Wallance, C.J., Zhang, Y., Metz, L.M., Mitchell, J.R. Posterior fossa lesion volume and slowed information processing in multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127: 1526-34.

- DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is Speed Of Processing Or Working Memory The Primary Information Processing Deficit In Multiple Sclerosis?. *J Clin Exp NeuroPsychol* 2004; 26: 550-62.
- Rao SM. Cognitive function in patients with multiple sclerosis: Impairment and treatment. *International J MS Care* 2004 1: 9-22.
- Sandroni P, Walker C, Starr, A. Fatigue in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49: 517-24.
- Plohmann AM, Kappos L, Ammann W, Thordai A, Wittwer A, Huber S, Bellaiche Y, Lechner-Scott J. Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psych* 1998; 64: 455-62.
- Fan JI, McCandliss BD, Somer T, Raz A, Posner MI. Testing the efficiency and Independence of attentional networks. *J Cognitive Neurosci* 2002; 14: 340-47.
- Macnivea JAB, Davis C, Ho MY, Bradshaw CM, Szabadi E, Constantinescu CS. Stroop performance in Multiple Sclerosis: Information Processing, selective attention and executive functioning. *J Int Neurospsych Soci* 2008; 14:805-14
- Drew MA, Starky, NJ, Filer RB. Examining the link between information processing speed and executive function in Multiple Sclerosis. *Arch Clin Neuropsych* 2009; 24(1):47-58.
- González-Rosa JJ., Vázquez-Marrufo M, Vaquero E, Duque P, Borges M, Izquierdo G, Gómez C. Paradigma de Posner y Esclerosis Múltiple. 5ª Reunión Científica sobre Atención, RECA 2005, Universidad de Murcia, Murcia.
- Posner MI. Orienting of attention. *Q J Exp Psychol* 1980; 32: 3-25.
- Foong J, Rosewicz L, Quaghebeur G, Davie C.A., Kartsounis LD, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain*, 1997; 120: 15-26.
- Raven JC. *Advanced Progressive Matrices, Set 1.1958 Manual*. London: H.K. Lewis.
- Shallice T, Evans ME. The involvement of the frontal lobes in cognitive estimation. *Cortex*, 1978; 14:294-303.

- Stablum F, Meligrana L, Sgaramella T, Bortolon F, Toso V. Endogenous task shift processes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain Cognition* 2004 56: 328
- Tinnefeld M, Treitz I, Haase CG, Wilhelm H, Daum I, Faustmann N. Attention and memory disfunctions in mild MS. *Eur Arch Psychiatry Neurosci* 2005; 255(5), 319-26.
- Nebel K, Wiese H, Seyfarth J, Gizewski ER, Stude P., Diener, H.C., Limmroth, V. Activity of attention related structures in MS patients. *Brain Res* 2007; 2(1151):150-60.
- Forn C, Barros-Loscertales A, Escudero J, Belloch V, Campos S, Parcet MA, Avila C. Cortical reorganization during PASAT task in MS patients with preserved working memory functions. *Neuroimage* 2006; 31:686-91.
- Ozonoff S, Jensen J. Brief Report: Specific executive function profiles in three neurodevelopmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1999; 29(2).
- González R, Heaton RK, Moore DJ, Lentendre S, Ellis RJ, Wolfson T, et al. Computerized reaction time battery versus a traditional neuropsychological battery: Detecting HIV-related impairments. *J Int Neuropsych Soc* 2003; 9:64-71.
- Miyake A, Friedman, NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex Frontal Lobe tasks: a latent variable Analysis. *Cogn Neuropsychol* 2000; 41, 49-100.
- Spikman JM, Deelman BG, Van Zomeren AH. Executive functioning, attention and frontal lesions in patients with chronic CHI. *J Clin Exp Neuropsych* 2000; 22: 325-38.
- Spikman JM, Kiers HA, Deelman BG, Van Zomeren AH. Construct Validity of concepts of Attention in Healthy Controls and Patients with CHI. *Brain Cognition* 2001; 47: 446-60.
- Ponsford J, Kinsella G. The use of rating scale of attentional behaviour. *Neuropsychol Rehabil* 1991; 1: 241-57.

Brickenkamp R. Test d2: Aufmerksamkeits-Belastungs-test: Handanweisung (Test d2: Concentration- Endurance- Test: Manual, 7th edn) 1981. Gottingen. Verlag fur Psychologie.

Zillmer EA, Spiers MV. Principles of clinical neuropsychology. Pacific Groove 1998.

Trennery MR, Crosson B, DeBoe J, Leber WR. Stroop neuropsychological screening test manual. Odessa, FL. 1989. PAR.

Wilson BA, Alderman N, Burgess PW, Emslie H, Evans JJ. Behavioral assessment of the disexecutive syndrome (BADs). 1996, Bury St. Edmunds, England: Thames Valley Test Copmany.

Tornay FJ, Milán EG. A more complete task-set reconfiguration in random than in predictable task switch. Q J Exp Psychol 2001; 54A (3): 785-800.

Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions: J Exp Psychol 1935; 18: 643-62.

Carlson S, Martinkauppi S, Rama P, Salli E, Korvenoja A, Aronen HJ. Distribution of cortical activation during visuospatial n-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. Cereb Cortex 1998; 8, 743-52.

Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R. STAI, Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Self Evaluation Questionnaire). California: Consulting Psychologists Press 1982. Adaptación española. Madrid: Sección de Estudio de Tests. TEA Ediciones S.A.

Beck AT. Depression Inventory. Philadelphia: Center for Cognitive Therapy, 1978

Krupp L, LaRocca NG, MvinNash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with MS and Lupus er. Arch Neurol 1989; 46:1121-1123.

## Capítulo 8. Sobre rehabilitación cognitiva con la Wii sport.

### References

- Artacho, M.A.R., Milán, E.G., Pérez, M., Pereda, A. and Arnal, C. (under review). Executive Dysfunction Syndrome in Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Psychology*.
- Boot W. R., Krane, A.F., Simona, D.J., Fabián, M. & Gratton, G. (2008). The effects of videogame playing on attention, memory and executive control. *Acta Psychologica*, 129 (3), 387-398.
- Carlson, S., Martinkauppi, S., Rama, P., Salli, E., Korvenoja, A., and Aronen, H.J. (1998). Distribution of cortical activation during visuospatial n-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex. Oxford University Press*, Vol 8, 743-752.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for behavioural sciences* (2<sup>nd</sup> Ed.) New York: Academic Press.
- DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. (2004). Is Speed Of Processing Or Working Memory The Primary Information Processing Deficit In Multiple Sclerosis?. *J Clin Exp Neuropsychol*, 26: 550-562.
- Drew MA, Starky, NJ, Filer RB. (2009) Examining the link between information processing speed and executive function in Multiple Sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*; 24(1):47-58.
- Eriksen, B.A., Eriksen, W.C., (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a non searchtask. *Perception & Psychophysics* 16, 143-149.
- Fan, J., McCandliss, B.D., Sommer, T., Raz, A., Posner, M.I., (2002). Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of Cognitive Neuroscience* 14, 340-350.
- Fendrick S. (2009). Cognitive rehabilitation for individuals with MS does not have defined treatment protocols but the current literature expresses that treatment does show improvements. *Physical Function CATs, paper 7*.

- Fernandez-Duque, D., & Black, S. E. (2006). Attentional networks in normal aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *20*(2), 133-143.
- Kurtzke, JF. (1983). Rating neurological impairment in multiple sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*, *33*: 1444-1452.
- O'Brien, A.R., Chiaravallet, N., Goverova, Y., DeLuca, J. (2008). Evidence based cognitive rehabilitation for persons with MS: A review of the literature. *Arch Phys.Med.Rehabil*, *89*,761.
- Plohmann, A.M., kappos, L., Ammann, W., Thordai, A., Wittwer, A., Huber, S. Bellaiche, Y., & Lechner-Scott, J. (1998). Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry*, *64*, 455-462.
- Ponsford, J., y Kinsella, G. (1991). The use of rating scale of attentional behaviour. *Neuropsychological Rehabilitation*; *1*: 241-257.
- Posner M.I., Petersen, S.E., (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*. *13*, 25-42.
- Posner, M.I, (2003). Imaging a science of mind. *Trends in Cognitive science*. *7*(10): 450-453.
- Posner M.I., (1980). Orienting of attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. *41A*, 19-45.
- Posner, M.I., Fan, J., (2005). Attention as an organ system, in: Pormerantz (Ed), *Neurobiology of perception and communication: from synapse to society*. The IVth de Lange conference. Cambridge University Press, Cambridge UK.
- Rao, SM (2004). Cognitive function in patients with multiple sclerosis: Impairment and treatment. *International Journal of MS Care*, *1*: 9-22.
- Schneider, W., Eschman, A., & Zuccolotto, A. (2002). *E-Prime User's Guide*. Pittsburg: Psychology Software Tools Inc.
- Spielberger C., Gorsuch R., Lushene R. (1982). *STAI, Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Self Evaluation Questionnaire)*. California: Consulting Psychologists

Press. Adaptación española. Madrid: Sección de Estudio de Tests. TEA Ediciones S.A.

Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions: *Journal of Experimental Psychology*, 18: 643-662.

Thomas, D.W., Thomas,S., Hillier, Ch., Galvin, K., Baker, R. (2006). Psychological interventions for MS. *Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1, CD 004431*.

Tornay F.J. y G. Milán E. (2001). A more complete task-set reconfiguration in random than in predictable task switch. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 54 A (3), 785-800.

Weiss, P.L & Katz, N. (2004) The potential of virtual reality for rehabilitation. *JRRD*, 41,(5), 7-10