# AREVISTA -

# CES PSICOLOGÍA

Artículo de investigación

# Efecto de un programa de rehabilitación neuropsicológica de funciones ejecutivas en un caso de esclerosis múltiple

Effect of a neuropsychological rehabilitation program focused on executive functions in a case of multiple sclerosis

Claudia Rocío López Gutiérrez  $^{1 \boxtimes ORCID}$ , Margarita María Castrillón Taba  $^{1-2 \boxtimes ORCID}$ , Juan Pablo Lopera Vásquez  $^{1-2 \boxtimes ORCID}$ 

- <sup>1</sup> Universidad de San Buenaventura, Colombia.
- <sup>2</sup> Instituto Neurológico de Colombia (INDEC).

#### Fecha correspondencia:

Recibido: marzo 13 de 2021. Aceptado: mayo 12 de 2021.

#### Forma de citar:

López Gutiérrez, C.R., Castrillón Taba, M., & Lopera Vásquez, J.P. (2022). Efecto de un programa de rehabilitación neuropsicológica de funciones ejecutivas en un caso de esclerosis múltiple. *Rev. CES Psico*, *15*(3), 97-114. https://dx.doi.org/10.21615/cesp.6104

#### Open access

© Derecho de autor
Licencia creative commons
Ética de publicaciones
Revisión por pares
Gestión por Open Journal System
DOI: 10.21615/cesp.6104
ISSNe: 2011-3080

**Publica con nosotros** 

# Resumen

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante, inflamatoria, neurodegenerativa y autoinmune, que puede ocasionar alteraciones neuropsicológicas. El objetivo de este estudio fue establecer el efecto de un programa de rehabilitación neuropsicológica enfocado en las funciones ejecutivas en un caso con esta patología. Para esto, se planteó un diseño de caso único, experimental y de no reversión A-B en una mujer de 69 años de edad, con esclerosis múltiple remitente-recurrente desde hace 23 años, estado funcional EDSS de 1 y trastorno neurocognitivo menor de tipo disejecutivo. El plan de rehabilitación estuvo conformado por 12 sesiones con una frecuencia semanal, se realizaron tres mediciones de línea base y cuatro mediciones durante el proceso de intervención mediante el Cuestionario Disejecutivo (DEX-Sp). Los resultados de la línea base indicaron que la paciente poseía una alteración disejecutiva importante y estable. En el proceso de intervención se observó una mejora progresiva de los síntomas disejecutivos de la paciente, es decir, presentó un patrón de cambio temporal que impactó tanto su funcionamiento cognitivo como sus actividades cotidianas. En la última medición la paciente obtuvo una puntuación en el límite bajo de los rangos de normalidad, lo cual da cuenta de su mejor desempeño cognitivo a partir de la realización del programa de rehabilitación neuropsicológica.

**Palabras clave:** esclerosis múltiple; funciones ejecutivas; neurología; neuropsicología; rehabilitación neuropsicológica.

# Abstract

Multiple sclerosis is a demyelinating, inflammatory, neurodegenerative and autoimmune disease and as a consequence it can have neuropsychological alterations. The aim of this study was to establish the effect of a neuropsychological rehabilitation program, focused on executive functions, in a case with this pathology. For this, an experimental, non-A-B reversal single case design was proposed in a 69-year-old woman with 23 years of relapsing-remitting multiple sclerosis, functional status EDSS of 1 and mild neurocognitive disorder of the dysexecutive type. The rehabilitation plan had 12 sessions with a weekly frequency, 3 baseline measurements, and 4 measurements during the intervention process with the dysexective questionnaire (DEX-Sp). The results of the baseline, showed that the patient had a significant and stable dysexective disorder. In the intervention process, a progressive improvement of dysexective symptoms was observed, that is, there was a pattern of temporal change that impacted both her cognitive functioning and her daily activities. In the last measurement, a score in the lower limit of the normality range was obtained, which shows a cognitive improvement related to the patient neuropsychological rehabilitation program conducted.

**Keywords:** executive functions; multiple sclerosis; neurology; neuropsychological rehabilitation.

# Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica del sistema nervioso central (SNC), desmielinizante, inflamatoria, neurodegenerativa y de patogenia autoinmune (Domínguez et al., 2012; García-Estévez et al., 2020). Su particularidad es la afectación a la mielina o sustancia blanca (SB), sin embargo, en los últimos años se ha confirmado un compromiso de la sustancia gris (SG) de aparición temprana (Fernández et al., 2020a).

Los tipos de EM se describen en relación con su curso clínico. De acuerdo con este, puede clasificarse en su forma remitente-recurrente (EMRR) y en su forma progresiva, que a su vez puede ser primaria o secundaria. La forma remitente-recurrente representa el 85% de los casos y se caracteriza por la aparición de cuadros agudos neurológicos con remisiones que pueden ser parciales o completas. En la forma secundaria progresiva, las remisiones son infrecuentes y existe un empeoramiento gradual de los síntomas neurológicos; esta forma suele aparecer de 10 a 20 años después del diagnóstico de la remitente-recurrente. Por último, en la EM primaria progresiva los síntomas neurológicos son progresivos y graduales sin remisiones. Se piensa que sólo 15% de los pacientes con EM desarrollan esta presentación clínica; esta forma, además, incluye un subtipo progresivo-recurrente, definido por un empeoramiento gradual sin

remisiones pero evidentes, aunque los brotes se presentan ocasionalmente (Hawker & Frohman, 2004).

Las manifestaciones clínicas de la EM son dependientes del foco de desmielinización. No obstante, las más típicas incluyen trastornos sensitivos-motores, neuritis óptica como síntoma inicial en el 25% de los pacientes, diplopía, ataxia, fatiga, disartria y vértigo, entre otros (Domínguez et al., 2012). Es posible observar estos focos desmielinizantes en la resonancia magnética (RM); el examen paraclínico más importante para el diagnóstico de la enfermedad (Guarnizo et al., 2016). Así, según McDonald, una RM positiva para EM muestra una lesión aumentada con Gd (gadolinio) o lesiones hiperintensas en el T2, si no existe lesión que se intensifique con Gd, una o más lesiones infratentoriales, una o más lesiones yuxtacorticales y tres o más lesiones periventriculares (Polman et al., 2011), como se muestra en la RM de la participante del estudio de caso que se presenta en este artículo, que se citará en adelante como DC (ver Figura 1).

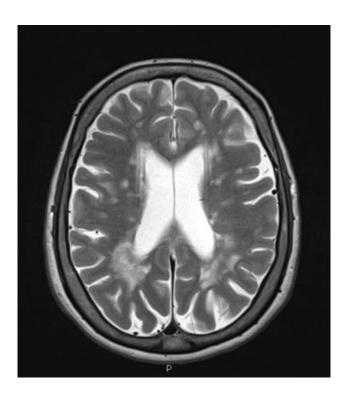


Figura 1. Resonancia magnética de DC.

Si bien su etiología continúa siendo desconocida, se han encontrado factores de riesgo cuya expresión se da a partir de la combinación de factores genéticos y ambientales. Entre estos últimos factores se han estudiado la baja exposición a la luz solar y él déficit en la vitamina D (Fernández et tal., 2020b). A nivel epidemiológico, se estima que aproximadamente 2.5 millones de personas en el mundo padecen EM. En relación con el sexo, la proporción de afectación es de 2.5 mujeres por cada hombre (Povedano et al., 2019). Específicamente en

Colombia, un estudio reportó una baja prevalencia de la enfermedad, con 7,52 casos por cada 100.000 habitantes en el periodo del 2009 al 2013; no obstante, se reconoce como una enfermedad que conlleva altos costos económicos para el sistema de salud en el país (Jiménez-Pérez et al., 2015).

En relación con los tratamientos modificadores de la enfermedad, el acetato de glatiramero ha sido el fármaco que más se ha estudiado de manera prospectiva en la EMRR, mostrando un buen nivel de eficacia. Por su parte, los tratamientos farmacológicos aprobados para las formas progresivas de la EM son ocrelizumab, siponimod y cladribina, los cuales cuentan con menor evidencia (Fernández et al., 2020a). Un aspecto favorable es que los resultados a nivel general de ensayos clínicos, ya sea con fármacos modificadores de la enfermedad o fármacos estimulantes, inhibidores de colinesterasa y memantina, indican que éstos no afectan o pueden estabilizar el funcionamiento cognitivo de los pacientes (Nilton et al., 2018). No obstante, los tratamientos farmacológicos son de reciente aparición y, por tanto, aún no se tiene claridad del curso normal de la enfermedad cuando se está sometido a estos y a los procesos de rehabilitación contemporáneos.

Diversas investigaciones confirman la presencia de alteraciones neuropsicológicas en la EM, las cuales oscilan entre un 45% y 65% de los pacientes (Gil et al., 2013; Povedano et al., 2019). Estas pueden surgir incluso en etapas tempranas de la enfermedad (Amato et al., 2013). Las afecciones más frecuentemente reportadas se refieren a nivel de la velocidad de procesamiento de información, memoria de trabajo, memoria visual y verbal, fluencia verbal y funciones ejecutivas (FE) (Lovera & Kovner, 2012). Al respecto, Gil et al. (2013) encontraron alteraciones además en atención y habilidades visoconstructivas, mientras que Nilton et al. (2018) en funciones visuoespaciales y lenguaje. En lo referente a la relación del curso de la enfermedad con el deterioro cognitivo, se ha observado que es más usual y marcado en las formas de EM progresiva, seguido de la EM remitente- recurrente, en las que el porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo es del 50% y 80-90%, respectivamente (Ruano et al., 2017). A pesar de esto, la asociación entre deterioro cognitivo y funcionamiento cerebral en la EM continúa siendo objeto de investigación (DeLuca et al., 2020).

En este sentido, la rehabilitación neuropsicológica trabaja sobre las funciones cerebrales alteradas y el impacto emocional que estas conllevan, procurando mejorar la capacidad funcional del paciente (García-Molina & Enseñat, 2019). Sin embargo, en contraste con los estudios de perfiles neuropsicológicos en la EM, son pocos y recientes los estudios existentes sobre la eficacia de programas de rehabilitación neuropsicológica (DeLuca, et al., 2020). En palabras de Rose (2019, p. 85), "si se considera la elevada frecuencia de las alteraciones cognitivas en la EM, es sorprendente observar la escasez de investigaciones acerca de la eficacia de la neurorrehabilitación con este grupo"; la mayor producción científica al respecto se encuentra en Europa y los niveles de eficacia hallados son variables, debido entre otros, a la baja calidad a nivel metodológico de los estudios (Khan & Amatya, 2017).

Mattioli et al. (2012) evaluaron el efecto de un programa dirigido a rehabilitar la atención, la velocidad de procesamiento y las FE por medio de una plataforma en pacientes con EM, realizando un ensayo de 13 casos y 11 controles con EMRR con una EDDS (*Expanded Disability Status Scale*) menor a 4 y con duración del proceso de 3 meses, a razón de 3 horas semanales. Los resultados indicaron mejoría estadísticamente significativa en el *Paced Auditory Serial Addition, Test de fluidez verbal* y el *Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin*, en un seguimiento a los 9 meses. Adicionalmente, se observó una mejoría en síntomas depresivos (escala de calificación de depresión de Montgomery-Asberg- MADRS) y calidad de vida (autoinforme de calidad de vida en esclerosis múltiple- MSQoL) de los pacientes.

De otro lado, Shevil y Finlayson (2009) aplicaron, en un período de 5 semanas, una rehabilitación cognitiva basada en la compensación, en 35 personas con deterioro cognitivo de leve a moderado. Todos los pacientes aumentaron la capacidad de manejar sus dificultades cognitivas y su impacto diario, con un mantenimiento de la mejoría a 6 semanas. Es así como las estrategias de rehabilitación neuropsicológicas compensatorias, como el uso de agendas, alarmas sonoras e indicaciones visuales para orientación visual, son sugeridas en los protocolos de neurorrehabilitación de pacientes con EM (Juárez, 2010).

También se han realizado estudios sobre la efectividad de la rehabilitación neuropsicológica en procesos cognitivos específicos, como el de Birnboim y Miller (2004), quienes se centraron en la rehabilitación de las FE en dos mujeres con EM y con 17 años de escolaridad. La primera paciente tenía EMRR, 39 años y una EDSS de 1; y la segunda paciente presentaba EM secundaria progresiva (SP), 51 años y una EDSS de 4. El programa duró 6 meses, una hora semanal y la estrategia fue combinada, tanto juegos en computadora como ejercicios en lápiz y papel. Ambas pacientes mostraron un desempeño superior en las pruebas cognitivas y en el desempeño laboral tras la intervención; no obstante, la paciente más joven, y que tenía menos discapacidad y menor tiempo con la enfermedad, mostró mayor mejoría, lo cual es atribuido por los autores a estos factores diferenciales.

Otro estudio enfocado en la rehabilitación en FE fue el de Fink et al. (2010), en el que se compararon un grupo de intervención cognitiva (N: 11), un grupo de placebo (N: 14) y un grupo no tratado (N: 15), todos pacientes con EMRR, con una edad promedio de 44.8 (+/-8.2) y una EDSS menor a 7. El programa duró seis semanas para los dos primeros grupos, sin embargo, el grupo de intervención cognitiva desarrolló un libro de ejercicios de funcionamiento ejecutivo cuatro veces por semana de 25 a 30 minutos y tuvo una sesión de 1.5 horas presenciales para resolver inquietudes; mientras que el grupo placebo se auto-entrenó mediante un software por cuarenta minutos, cinco días a la semana y debían reportar semanalmente a un psicólogo sobre el tiempo entrenado. El funcionamiento ejecutivo y el aprendizaje verbal medido a través de pruebas cognitivas mejoraron significativamente, más en el grupo de intervención cognitiva, y el efecto del tratamiento sobre el aprendizaje verbal estaba presente en el seguimiento un año después.

Por su parte, Hanssen et al. (2016) evaluaron un programa orientado al afrontamiento cognitivo y ejecutivo, el bienestar psicológico y los aspectos psicológicos de la calidad de vida relacionada con la salud en 120 pacientes con EM, 60 como grupo experimental y 60 como grupo control. Todos los pacientes participaron de una intervención multidisciplinaria general de cuatro semanas y el grupo experimental participó además en sesiones individuales en la tercera y cuarta semana y se les realizó un seguimiento telefónico cada quince días durante tres meses. En total el grupo de intervención recibió cinco horas de sesiones individuales, seis horas de sesiones cognitivas grupales y una conferencia sobre EM y cognición. El funcionamiento cognitivo, medido a través de la evaluación conductual de la función ejecutiva (BRIEF-A), mejoró significativamente en ambos grupos hasta siete meses luego de la intervención; sin embargo, las mejoras en el bienestar psicológico y los aspectos psicológicos de la calidad de vida relacionada con la salud se apreciaron solo en el grupo de intervención.

Otras investigaciones que demuestran la eficacia de la rehabilitación neuropsicológica en pacientes con EM en procesos cognitivos generales, incluidas las FE, son las de Gich et al. (2015), Messinis et al. (2018), y Fiorotto y Martins (2015). Los hallazgos en esos estudios se afianzan con las investigaciones sobre plasticidad funcional y estructural que se resumen en la revisión sistemática de Prosperini et al. (2015), quienes informan cambios en la microarquitectura en la materia blanca y/o en la conectividad funcional, evidenciada en resonancia magnética (MRI), luego de rehabilitación motora y cognitiva en pacientes con EM.

En general, en estos estudios realizados con grupos de pacientes se presenta un control de variables y una estructuración de protocolos de rehabilitación neuropsicológica, que deben seguirse de manera estricta con todos los participantes. Esto, si bien brinda garantías en cuanto a la rigurosidad de la investigación, también conlleva limitaciones, en tanto no es posible tener grupos de pacientes absolutamente homogéneos para poner a prueba un protocolo de rehabilitación estructurado con base en las falencias específicas de cada participante. Como alternativa ante esta dificultad metodológica, los estudios de caso único representan una gran posibilidad, ya que pueden poner a prueba protocolos de rehabilitación que se estructuran de acuerdo con las falencias específicas del paciente, en tanto que el control se ejerce a partir de mediciones continuadas a lo largo del tiempo que se realizan en el mismo paciente. Sin embargo, los estudios de caso único no son frecuentes en la literatura académica, dejando un vacío en el conocimiento de los efectos de protocolos de rehabilitación neuropsicológica.

Teniendo en cuenta los avances alcanzados a través de procesos rehabilitadores en pacientes con EM, de los cuales no se presenta suficiente evidencia, ni precisión acerca del alcance de sus beneficios o de las técnicas más apropiadas a seguir, el objetivo del presente estudio fue establecer el efecto de un plan de rehabilitación neuropsicológica enfocado en funciones ejecutivas en un caso con EM.

# Método

Diseño de caso único, cuasiexperimental y de no reversión A-B, que consiste en el registro de la variable de respuesta en una sola serie o unidad de análisis a lo largo de dos fases: una primera de línea base y otra de intervención, adaptando los principios metodológicos de Bono y Arnau (2014).

# **Participante**

La participante es una mujer (DC) de 69 años de edad, 15 años de escolaridad, un diagnóstico neurológico de EMRR desde hace 23 años y un trastorno neurocognitivo leve de tipo disejecutivo diagnosticado en 2019, caracterizado por alteraciones a nivel de velocidad de procesamiento, planeación y flexibilidad cognitiva. A la fecha, DC tenía un estado funcional EDSS de 1 y ha sido tratada con interferón B1 subcutáneo desde hace 19 años. No presentaba otra enfermedad neurológica o psiquiátrica. Durante el proceso de enfermedad, DC ha contado con el apoyo familiar a nivel emocional y físico, especialmente de su esposo, quien realiza un acompañamiento a citas y exámenes médicos. Adicionalmente, durante el programa de rehabilitación neuropsicológica participó en las tareas de trabajo en casa que requerían el acompañamiento de un familiar.

#### Instrumento

Se realizó una evaluación neuropsicológica a la paciente por medio de un protocolo específico para enfermedades desmielinizantes, en el que se incluyeron los instrumentos señalados en la Tabla 2. A través de estos instrumentos se determinó el diagnóstico de trastorno neurocognitivo menor y el perfil cognitivo y funcional de la participante. Si bien con estos instrumentos se determinó el rendimiento cognitivo antes de la rehabilitación, el impacto de esta se evaluó con instrumentos funcionales, dado que la duración del plan de rehabilitación fue corto, por lo que una nueva evaluación del desempeño cognitivo al final del proceso podía derivar en un sesgo a partir del efecto de aprendizaje.

Tanto la línea base como el seguimiento al programa se realizó con el Cuestionario Disejecutivo de Bárbara Wilson (DEX-Sp) en su versión española (Pedrero-Pérez et al., 2011). Se trata de una escala funcional de 20 enunciados, con formato de respuesta tipo Likert de 5 puntos, que fue heteroaplicada para una mejor comprensión de los ítems. Este instrumento se propone como una batería de validez ecológica, capaz de predecir y medir problemas cotidianos relacionados con el funcionamiento ejecutivo (Verdejo-García & Bechara, 2010). Sus componentes principales son desorganización/apatía y desinhibición/impulsividad. Es un suplemento de los tests primarios de la *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome* (BADS) (Wilson et al., 1996) y se ha reconocido como una medida útil de evaluación general de síntomas disejecutivos en numerosos trabajos de investigación, entre los que encuentran estudios en población con EM (Birnboim & Miller, 2004; Chaytor et al., 2006). En esta escala se proponen como puntos de corte: < 10, funcionamiento óptimo; 10-18, funcionamiento subóptimo dentro

de la normalidad; 19-28, funcionamiento moderadamente disejecutivo que requiere identificar las posibles causas, y > 28, alteración disejecutiva importante que incluiría patologías de gravedad.

#### Intervención

El plan de rehabilitación estuvo conformado por 12 sesiones con una frecuencia semanal de una hora cada una, las cuales se acompañaban de un ejercicio que la paciente debía realizar en su domicilio y con apoyo de su cuidador, que en este caso fue su pareja. Se aplicaron principios de restauración y compensación y se hizo uso de tareas de lápiz y papel que contaron con validez ecológica; se realizaron tres mediciones de línea base y cuatro mediciones durante el proceso de intervención (cada 3 semanas), según el promedio sugerido por Shadish y Sullivan (2011). En la sesión final se envió un plan casero de FE.

El 75% de las sesiones se realizaron de manera presencial y el 25% por medio de la teleneuropsicología, la cual se fundamenta en la telemedicina, cuyo objetivo es usar herramientas de las Tecnologías Informáticas y de la Comunicación, con el fin de proveer servicios en salud a distancia en caso de que el acceso a los centros de salud o la presencialidad sean inviables (Grosch et al., 2011). Las sesiones de rehabilitación se orientaron bajo el programa de rehabilitación de las FE de Solhberg y Mateer (1989), que contempla tres partes, selección y ejecución de planes cognitivos, control de tiempo y autorregulación conductual (Muñoz-Céspedes & Tirapu-Ustárroz, 2004), componentes que se detallan en la <u>Tabla 1</u>, así como las actividades y temas trabajados en cada uno de ellos.

**Tabla 1.** Componentes del programa de rehabilitación de las funciones ejecutivas de Solhberg y Mateer (1989).

#### Selección y ejecución de planes cognitivos Planeación de actividades. División de actividades en pasos. Comportamiento requerido para elegir, llevar Monitoreo de la conducta. a cabo y completar una actividad dirigida a la Flexibilidad cognitiva. consecución de un objetivo. Anticipación de imprevistos. Utilización de mapas y rutas. Diseño de cronograma semanal. Control de tiempo Calcular de forma aproximada el tiempo Estimación del tiempo transcurrido necesario para llevar a cabo el plan conforme entre un momento y otro. al intervalo temporal establecido y revisar Estimación de tiempo de la actividad continuamente el tiempo que se invierte en la planeada. ejecución. Unidades de tiempo.

#### Autorregulación conductual

Conocimiento de la propia conducta y la de los otros, capacidad de controlar los impulsos y aumentar la capacidad reflexiva, extinción de conductas inapropiadas y repetitivas y la habilidad para exhibir conductas consistentes, apropiadas y autónomas respecto al ambiente.

- Resolución de problemas.
- Reconocimiento y control emocional.
- Razonamiento social basado en preguntas como ¿qué sería lo más apropiado cuando...?
- Comunicación asertiva.
- Autorregistro de pensamientos y conductas.
- Envío de plan casero de funcionamiento ejecutivo.

#### Análisis de datos

La estrategia de análisis de datos fue la comparación de tendencias de las puntuaciones del Cuestionario Disejecutivo (DEX-Sp) de la paciente a lo largo de las sesiones. Además, para calcular el efecto de la intervención a nivel estadístico se aplicó el porcentaje de datos no solapados (PND), definido como el porcentaje de datos de la fase de tratamiento que excede al dato más extremo de la línea base (Scruggs & Mastropieri, 1998), y el porcentaje de datos que exceden la mediana (PEM), definido como el porcentaje de datos de la fase de tratamiento que supera a la mediana de los datos de la línea base (Ma, 2006).

### Consideraciones éticas

DC firmó un consentimiento informado, mediante el que se le dieron a conocer los objetivos, procedimientos, riesgos, beneficios y derechos. Este estudio se ajustó a los parámetros instaurados por el Ministerio de Salud Colombiano en su Resolución No. 8430 de 1993, la cual regula la investigación en salud, y se siguieron los principios éticos en investigación de la *World Medical Association* establecidos en la declaración de Helsinki (2015). Adicionalmente, el protocolo de investigación y el consentimiento informado fueron avalados por el Comité de ética de la Universidad de San Buenaventura (USB)-Medellín y del Instituto Neurológico de Colombia (INDEC), donde DC recibe atención médica.

# Resultados

Dentro de los resultados se presentan, en primer lugar, los hallazgos a nivel de la ejecución de la paciente en la evaluación neuropsicológica. Estos, y las pruebas utilizadas, se detallan en la <u>Tabla 2</u>, en la que se evidencian principalmente falencias importantes a nivel de atención sostenida; lentitud de procesamiento; dificultades en la evocación espontánea a corto y largo plazo, particularmente para información verbal y espacial; y falencias en funciones ejecutivas para el automonitoreo, la flexibilidad cognitiva y para la conceptualización de nuevas posibilidades para sus ejecuciones.

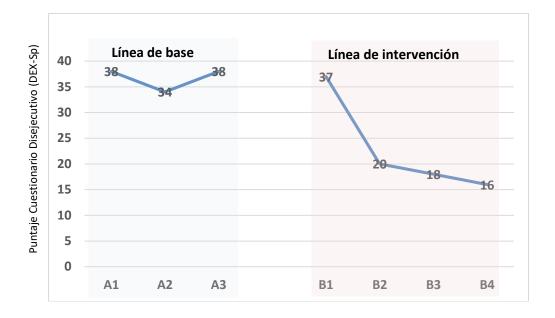
**Tabla 2.** Resultados de la evaluación neuropsicológica de la participante.

Prueba	Puntuación	Valores normales
Test de evaluación cognitiva Montreal (Moca)	25	>26
Incapacidad para mantener la categoría (Wisconsin)	3	1
Dígitos progresión y regresión (Escala Wechsler)	9	>9.5
Trail making test (TMT) parte A		
Tiempo	178"	85 +/- 34
Errores	0	
Aciertos	24	23 +/- 1
Volumen de aprehensión inicial (TSM)	4/12	
Aciertos en dígitos y símbolos del WAIS III verbal	26	50.1 +/- 10.9
Test selectivo de memoria (TSM)		
MLP almacenamiento	41	51.7 +/- 10.3
MLP recuperación	18	42 +/- 12.7
Memoria diferida	5	9.9 +/- 1.7
Reconocimiento	23/24	
Test de memoria espacial 7/24		
Respuestas correctas ensayos. 1-5	13	30.7 +/- 4.5
Correctas set II	1	4.7 +/- 1.6
Recuerdo inmediato set I	3	5.9 +/- 1.5
Recuerdo diferido	4	5.8 +/- 1.5
Evocación inmediata de la figura de rey		
Puntuación memoria	16.5	11.13 +/- 7.11
Tiempo	148"	192
Copia de la figura de rey		
Puntuación	34	33 +/- 3
Tiempo	594"	
Test de percepción visual no motriz (TVNM)		
Discriminación visual	3 /3	
Figura fondo	7 /8	
Orientación espacial	6 /6	
Memoria	7 /8	
Conclusión visual	9 /11	
Total	32	>33
Token test	34	34
Test de Boston		
Correcta sin clave	43	
Correcta clave semántica	3	
Correcta clave fonológica	8	
Total	46	>44.5
Fluidez verbal semántica		
Animales	24	
Frutas	10	
Promedio	17	16

Prueba	Puntuación	Valores normales
Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin		
Aciertos	40	109 +/- 9
Errores totales	74	15.36 +/- 8.14
Número de categorías	2 /6	5.76 +/- 0.93
Respuestas perseverativas	42	6.66 +/- 4.60
Errores no perseverativos	25	
Errores perseverativos	32	6.44 +/- 4.33
Porcentaje de errores perseverativos	28%	
Porcentaje de respuesta nivel conceptual	31%	
Fluidez fonológica		
F	7	
A	10	
S	12	
Total	29	24 +/- 8
Promedio	9.67	

Nota: MLP: Memoria a largo plazo; WAIS: Escala de inteligencia de Wechsler para adultos.

A nivel general, además de las falencias encontradas en el desempeño de las pruebas neuropsicológicas, los resultados de la línea base indicaron que DC poseía una alteración disejecutiva importante y estable, con predominio no significativo un desorganización/apatía, según los componentes del Cuestionario Disejectuvo (DEX-Sp). En el proceso de intervención se observó una mejora progresiva de los síntomas disejecutivos, lo que implica que hubo un patrón de cambio temporal. En la primera medición no se evidenciaron cambios en su funcionamiento ejecutivo, pero en la segunda medida, es decir, a las 6 semanas del comienzo del programa de intervención, se evidenció una mejoría significativa, que supuso un cambio de nivel en la escala del Cuestionario Disejecutivo de Bárbara Wilson (DEX-Sp), a un funcionamiento moderadamente disejecutivo. De ahí en adelante se evidenció un progreso clínico menor, pero que se mantuvo en un funcionamiento subóptimo dentro de la normalidad, según el rango de clasificación de la prueba, como se aprecia en la Figura 2. Durante este proceso se conservó el predominio desorganización/apatía; sin embargo, la reducción de los síntomas disejecutivos se presentó en ambos componentes.



**Figura 2.** Cambios a nivel funcional entre línea de base y fase de intervención.

Nota: A1, A2, A3: Mediciones de línea base; B1, B2, B3, B4: Mediciones en fase de intervención.

En total, desde el puntaje promedio de la línea base (36.6 puntos) hasta el puntaje final de la intervención, la paciente presentó un cambio de una alteración disejecutiva importante a un funcionamiento ejecutivo en el límite bajo de los rangos de normalidad, con una diferencia de 20.6 puntos. A nivel estadístico, los anteriores datos representaron un tratamiento *muy efectivo* (>90%), para medidas como el porcentaje de datos no solapados (PND) y el porcentaje de datos que exceden la mediana (PEM).

Desde un análisis cualitativo de los datos, se destacaron cambios tanto a nivel cognitivo como funcional. A nivel cognitivo se observó una disminución en el número de errores y en el tiempo de respuesta (velocidad visomotora), un mejoramiento en estrategias de búsqueda y ubicación visoespacial y mayor mantenimiento mental de órdenes en los ejercicios de rehabilitación. En lo referente al impacto funcional, la paciente presentó una organización de actividades y rutinas, optimización de tiempo, adaptación a situaciones contingentes, adquisición de estrategias para la resolución de problemas, comunicación asertiva y control emocional; que se manifestó en un cambio importante en cuatro afirmaciones del Cuestionario Disejecutivo (DEXSp) relacionadas con dificultad en la expresión emocional, irritabilidad, perseverancia y desconcentración, correspondientes a los enunciados 11, 12, 16 y 18, respectivamente.

A partir de la semana 10 se sostuvieron encuentros virtuales con DC para las sesiones de rehabilitación, sin que se evidenciara una pérdida de disposición de la paciente ni de efectividad de la intervención, tal como se aprecia en la <u>Figura 2</u>, en la que la curva que indica una respuesta

positiva al tratamiento sigue su curso sin mostrar alteraciones. Sin embargo, a partir de un análisis cualitativo se apreció que la paciente tomaba más tiempo en las ejecuciones y requería mayor explicación para la comprensión de las instrucciones de las actividades. Esta situación supuso que en las sesiones tuvieran que implementarse estrategias verbales, lo que dificultó la realización de tareas que involucraran velocidad de procesamiento de manera escrita. Así que se optó por enviar a DC ejercicios autoaplicables para realizar en su casa, con el fin de que estimularan este proceso.

## Discusión

Tal como se refirió en la metodología, el objetivo de este estudio de caso fue establecer el efecto de un programa de rehabilitación neuropsicológica enfocado en las funciones ejecutivas en una mujer de 69 años de edad, con esclerosis múltiple remitente-recurrente desde hace 23 años, estado funcional EDSS de 1 y trastorno neurocognitivo menor de tipo disejecutivo. El plan de rehabilitación constó de 12 sesiones semanales, se realizaron tres mediciones de línea base y cuatro mediciones durante el proceso de intervención mediante el Cuestionario Disejecutivo (DEX-Sp), con el fin de establecer un comparativo del efecto de la rehabilitación a nivel funcional en la vida diaria.

A partir de un análisis comparativo de los resultados de este estudio de caso, con lo hallado en otras investigaciones científicas, es posible afirmar que el perfil neuropsicológico de DC concuerda con lo reportado en relación con las alteraciones en función ejecutiva y en velocidad de procesamiento propios de la EM (Gil et al., 2013; Nilton et al., 2018; Lovera & Kovner, 2012), previsible por la especificidad del daño neurológico propio de la enfermedad (Domínguez et al., 2012). Además, coincide con aquellos que sugieren un efecto positivo de los programas de rehabilitación neuropsicológica orientados a las FE en esta patología (Fiorotto & Martins, 2015; Gich et al., 2015; Messinis et al., 2018). Adicionalmente, apoya la idea de que las técnicas de rehabilitación compensatorias ofrecen una ayuda importante para contrarrestar los síntomas disejecutivos y generar un impacto en la vida diaria del paciente con EM, tal y como lo exponen Juárez (2010) y Shevil y Finlayson (2009). Esto es relevante en particular en casos como el presentado en este estudio, en el que el déficit cognitivo corresponde a un nivel de trastorno neurocognitivo menor, por lo que la paciente cuenta con una reserva cognitiva suficiente para responder adecuadamente a las estrategias compensatorias; contrario a lo que se presenta en pacientes con demencia, en quienes ya no se logra contrarrestar los síntomas disejecutivos y el objetivo terapéutico se centra en ralentizar el progreso del déficit cognitivo (Wilson et al., 2017).

Respecto a la duración de la intervención que se expone en el presente estudio de caso, los resultados indican una mejoría de los síntomas disejecutivos durante los tres meses del plan de rehabilitación; tiempo similar al que se tomó el post test del programa de Mattioli et al. (2012) para evidenciar sus resultados, los cuales consistieron en una mejoría estadísticamente significativa en las pruebas de atención, procesamiento de información y funciones ejecutivas.

Además, se observó una mejoría en los cuestionarios de depresión y calidad de vida. Sin embargo, fue a la sexta semana cuando se presentó la mayor mejoría, lo que coincide con los hallazgos de Fink et al. (2010); mientras que Hanssen et al. (2016) observaron un efecto significativo a la cuarta semana luego de haber iniciado el programa de rehabilitación, que podría explicarse por una mayor intensidad horaria en las sesiones.

Por otra parte, en el presente caso no se observó una pérdida de efectividad del paso de la modalidad de intervención presencial a virtual; no obstante, las investigaciones al respecto develan resultados contradictorios. Mientras Birnboim y Miller (2004) tampoco encontraron discrepancias en las modalidades de rehabilitación combinadas, Fink et al. (2010) reportaron mayor mejora del funcionamiento ejecutivo y del aprendizaje verbal en el grupo de intervención que tuvo sesiones presenciales. Cabe aclarar que en este último estudio se desarrolló un tratamiento neuropsicológico diferenciado, es decir, la modalidad de rehabilitación para el grupo de intervención fue presencial y para el grupo placebo fue virtual.

Los resultados del plan de intervención del presente caso alcanzaron el objetivo esencial de la rehabilitación neuropsicológica, esto es, mejorar la funcionalidad de un paciente por medio de la intervención cognitiva y emocional (García-Molina & Enseñat, 2019). Este resultado es comparable con el de la investigación de Shevil y Finlayson (2009), quienes lograron reducir la repercusión en la cotidianidad que generaban las alteraciones cognitivas en los participantes; igual se puede decir de los alcances de la rehabilitación neuropsicológica de Birnboim y Miller (2004), quienes evidenciaron que el aumento de puntajes en las pruebas cognitivas se correlacionaba con un mejor desempeño laboral de sus dos pacientes.

La identificación y reporte de este tipo de logros apoyan la importancia de evaluar los efectos de los programas de rehabilitación neuropsicológica con instrumentos que, además de incluir medidas cognitivas, tengan una base ecológica, tal como se realizó en este estudio y en la propuesta de Hanssen et al. (2016). Además, los resultados a nivel cualitativo apoyan la idea de que las intervenciones cognitivas tienen un efecto positivo sobre los síntomas afectivos y en la calidad de vida de los pacientes (Hanssen et al. 2016; Mattioli et al. 2012).

Los presentes hallazgos son aplicables a pacientes con EMRR, grado de discapacidad menor (EDSS 1) y trastorno neurocognitivo menor. En este sentido, en los casos con un curso de la enfermedad más agresivo, el compromiso cognitivo sería mayor, como lo manifiestan Ruano et al. (2017) y, por ende, el impacto de un programa de rehabilitación neuropsicológica sería menor, así lo evidenciaron Birnboim y Miller (2004).

Dado que el diseño de investigación inicialmente planteado no contempló realizar una medición para evaluar la permanencia en el tiempo de la mejoría cognitiva post intervención, no es posible comparar resultados con los estudios de Fink et al. (2010), Hanssen et al. (2016) y Mattioli et al. (2012). Así mismo, tampoco fue posible realizar un contraste de RM pre y post

intervención para explorar la posible presencia de cambios en la microarquitectura en la SB y/o en la conectividad funcional, como lo sugiere la revisión sistemática de Prosperini et al. (2015).

En conclusión, este estudio aporta la descripción de un caso con un curso atípico de EM en relación con el deterioro neurológico, resalta la importancia de la evaluación neuropsicológica y concluye un efecto positivo y progresivo de la rehabilitación del funcionamiento ejecutivo de la participante, mediado por los mecanismos de restauración y compensación y por un modelo de rehabilitación neuropsicológica basado en el programa de rehabilitación de las FE de Solhberg y Mateer (1989). Adicionalmente, brinda información para el diseño y desarrollo de planes de intervención cognitivos con objetivos de estimulación, ralentización en el progreso de la afectación cognitiva, atenuación de los síntomas y reducción del impacto de estos en la cotidianidad; por lo tanto, dichos planes deben ajustarse a las necesidades individuales y a la expectativa de los pacientes, tener validez ecológica y tomar en cuenta aspectos de la autorregulación emocional y conductual, puesto que estos tienen un efecto directo sobre los procesos cognitivos.

Por último, indica la implicación de variables personales como la adherencia del paciente y el apoyo familiar para el acompañamiento en las tareas que se otorgan para realizar en casa; así como de variables propias de la enfermedad como su evolución, tratamiento y el estado funcional y cognitivo, aspectos que en el caso de la participante del presente estudio han sido favorecedores. Además, proporciona un antecedente contextual en rehabilitación neuropsicológica en un caso Latinoamericano de esclerosis múltiple, lo cual es fundamental, dado la carencia de estudios en esta población en Latinoamérica.

# Limitaciones y recomendaciones

Como limitaciones de este estudio se identifican el cambio de modalidad (virtual/presencial) de las sesiones de rehabilitación neuropsicológica; la baja intensidad horaria semanal de las sesiones, en comparación de modelos que plantean una intervención más intensiva; así como la injerencia de variables incontrolables como el curso de la enfermedad y el tratamiento. Como recomendaciones se propone replicar esta propuesta en otras investigaciones con la misma metodología y con mediciones más profundas y exhaustivas, como la realización de una evaluación neuropsicológica al final de la intervención para explorar cambios a nivel de la ejecución cognitiva, además de efectuar una medición que permita evaluar la permanencia en el tiempo de la mejoría funcional post intervención.

Los autores declaramos no tener conflicto de intereses.

# Referencias

Amato, M., Langdon, D., Montalban, X., Benedict, R., DeLuca, J., Krupp, L., ... Comi, G. (2013). Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: Position paper. *Journal of Neurology*, 260(6), 1452-68. <a href="https://doi.org/10.1007/s00415-012-6678-0">https://doi.org/10.1007/s00415-012-6678-0</a>

- Birnboim, S., & Miller, A. (2004). Cognitive Rehabilitation for Multiple Sclerosis Patients with Executive Dysfunction. *The Journal of Cognitive Rehabilitation*, 11-18.
- Bono, R., & Arnau, J. (2014). *Diseños de caso único en ciencias sociales y de la salud*. Madrid: Síntesis.
- Chaytor, N., Schmitter-Edgecombe, M., & Burr, R. (2006). Improving the ecological validity of executive functioning assessment. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *21*(3), 217-27. <a href="https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.12.002">https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.12.002</a>
- DeLuca, J., Chiaravalloti, N., & Sandroff, B. (2020). Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 16, 319-332. <a href="https://doi.org/10.1038/s41582-020-0355-1">https://doi.org/10.1038/s41582-020-0355-1</a>
- Domínguez, R., Morales, M., Rossiere, N., Olan, R., & Gutiérrez, J. (2012). Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, 5*(55), 26-35.
- Fernández, O., Aladro, Y., Arroyo, R., Brieva, Ll., Calles-Hernández, M., Carrascal, P., ... Téllez, N. (2020a). XII Reunión Post-ECTRIMS: revisión de las novedades presentadas en el Congreso ECTRIMS 2019 (II). *Revista de Neurología, 70*(11), 417-429. https://doi.org/10.33588/rn.7010.2020121
- Fernández, O., Aladro, Y., Arroyo, R., Brieva, Ll., Calles-Hernández, M., Carrascal, P.,... Rodríguez-Antiguedad, T. (2020b). XII Reunión Post-ECTRIMS: revisión de las novedades presentadas en el Congreso ECTRIMS 2019 (I). *Revista de Neurología, 7*(10), 379-390. https://doi.org/10.33588/rn.7010.2020121
- Fink, F., Rischkau, E., Butt, M., Klein, J., Eling, P., & Hildebrandt, H. (2010). Efficacy of an executive function intervention programme in MS: a placebo-controlled and pseudorandomized trial. *Multiple Sclerosis*, 16(9), 1148-51. <a href="https://doi.org/10.1177/1352458510375440">https://doi.org/10.1177/1352458510375440</a>
- Fiorotto, S., & Martins, S. (2015). Relato de Experiência em Acompanhamento Cognitivo com um Paciente com Esclerose Múltipla. *Psicologia: Ciência e Profissão, 35*(3), 740-753. <a href="https://doi.org/10.1590/1982-3703001202014">https://doi.org/10.1590/1982-3703001202014</a>
- García-Estévez, D., Fraga-González, C., Ramos-Pacho, M., López-Díaz, L., Pardo-Parrado, M., & Prieto, J. (2020). Prevalencia de la esclerosis múltiple en la ciudad de Ourense, Galicia, noroeste de la Península Ibérica. *Revista de Neurología, 71*(1), 19-25. <a href="https://doi.org/10.33588/rn.7101.2019432">https://doi.org/10.33588/rn.7101.2019432</a>
- García-Molina, A., & Enseñat, A. (2019). La rehabilitación neuropsicológica en el siglo xx. *Revista de Neurología*, 69(9), 383-391. <a href="https://doi.org/10.33588/rn.6909.2019247">https://doi.org/10.33588/rn.6909.2019247</a>
- Gich, J., Freixanet, J., García, R., Vilanova, J. Genís, D., & Silva, Y. (2015). A randomized, controlled, single-blind, 6-month pilot study to evaluate the efficacy of MS-Line!: a cognitive rehabilitation programme for patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 21(10), 1332-43. https://doi.org/10.1177/1352458515572405
- Gil, M., Cerezo, M., Marasescu, R., Pinel, A., López, L., & Aladro, Y. (2013). Neuropsychological syndromes in multiple sclerosis. *Psicothema*, *25*(4), 452-460. https://doi.org/10.7334/psicothema2012.308

- Grosch, M., Gottlieb, M., & Cullum, M. (2011). Initial Practice Recommendations for Teleneuropsychology. *The Clinical Neuropsychologist*, *25*(7), 1119-1133. https://doi.org/10.1080/13854046.2011.609840
- Guarnizo, A., Bermúdez, S., Torres, Ó., Nassar, A., & Torres, C. (2016). Diagnóstico y evaluación de la esclerosis múltiple: lo que el radiólogo debe conocer e informar. Conceptos actuales. *Revista Colombiana de Radiología*, 27(4), 4543-55.
- Hanssen, K., Beiske, A., Landrø, N., Hofoss, D., & Hessen, E. (2016). Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Acta Neurologica Scandinavica*, 133, 30–40. https://doi.org/10.1111/ane.12420
- Hawker, K., & Frohman, E. (2004). Multiple Sclerosis. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 31, 201-26. <a href="https://doi.org/10.1016/S0095-4543(03)00123-4">https://doi.org/10.1016/S0095-4543(03)00123-4</a>
- Jiménez-Pérez, C., Zarco-Montero, L., Castañeda-Cardona, C., Otálora, M., Martínez, A., & Rosselli, D. (2015). Estado actual de la esclerosis múltiple en Colombia. *Acta Neurológica Colombiana*, 31(4), 385-390.
- Juárez, G. (2010). Neurorrehabilitación del paciente con esclerosis múltiple. *Revista Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación*, 22, 41-53.
- Khan, F., & Amatya, B. (2017). Rehabilitation in multiple sclerosis: a systematic review of systematic reviews. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 98(2), 353–367. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2016.04.016
- Lovera, J., & Kovner, B. (2012). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 12(5), 618–627. <a href="https://doi.org/10.1007/s11910-012-0294-3">https://doi.org/10.1007/s11910-012-0294-3</a>
- Ma, H. (2006). An alternative method for quantitative synthesis of single-subjectresearches: percentage of data pointsexceeding the median. *Behavior Modification*, *30*(5), 598-617. https://doi.org/10.1177/0145445504272974
- Mattioli, F., Stampatori, C., Scarpazza, C., Parrinello, G., & Capra, R. (2012). Persistence of the effects of attention and executive functions intensive rehabilitation in relapsing remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 1(4), 168-173. https://doi.org/10.1016/j.msard.2012.06.004
- Messinis, L., Papathanasopoulos, P., Kosmidis, M., Nasios, G., & Kambanaros, M. (2018). Neuropsychological Features of Multiple Sclerosis: Impact and Rehabilitation. *Behavioural Neurology*, 27, 1-4. <a href="https://doi.org/10.1155/2018/4831647">https://doi.org/10.1155/2018/4831647</a>
- Ministerio de Salud, Colombia. Resolución No. 8430 de 1993. Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud.
- Muñoz-Céspedes, J., & Tirapu-Ustárroz, J. (2004). Rehabilitación de las funciones ejecutivas. *Revista de Neurología, 38*(7), 656-663. <a href="https://doi.org/10.33588/rn.3807.2003411">https://doi.org/10.33588/rn.3807.2003411</a>
- Nilton, C., Montesinos, R., & López-Góngora, M. (2018). Deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple. *Anales de la Facultad de Medicina, 79*(4), 338-45. <a href="https://doi.org/10.15381/anales.v79i4.15641">https://doi.org/10.15381/anales.v79i4.15641</a>

- Pedrero-Pérez, E., Ruiz-Sánchez, J., Lozoya-Delgado, P., Llanero-Luque, M., Rojo-Mota, G., & Puerta-García, C. (2011). Evaluación de los síntomas prefrontales: propiedades psicométricas y datos normativos del cuestionario disejecutivo (DEX) en una muestra de población española. *Revista de Neurología*, 52(7), 394-404. https://doi.org/10.33588/rn.5207.2010731
- Polman, C., Reingold, S., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J., Filippi, M., ... Wolinsky, J. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69(2), 292-302. <a href="https://doi.org/10.1002/ana.22366">https://doi.org/10.1002/ana.22366</a>
- Povedano, B., Carvalho, G., Sánchez, I., Romero, F., & Yusta, A. (2019). Esclerosis múltiple. *Medicine*, *12*(78), 4587-97. <a href="https://doi.org/10.1016/j.med.2019.05.010">https://doi.org/10.1016/j.med.2019.05.010</a>
- Prosperini, I., Piattella, M., Giannì, C., & Pantano, P. (2015). Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *Neural Plasticity*, 1-12. <a href="https://doi.org/10.1155/2015/481574">https://doi.org/10.1155/2015/481574</a>
- Rose, A. (2019). Esclerosis Múltiple. En Wilson, B., Winegardner, J., Van Heugten, C. & Ownsworth, T. (2019). *Rehabilitación neuropsicológica: Manual Internacional*. México: Manual Moderno.
- Ruano, L., Portaccio, E., Goretti, B., Niccolai, C., Severo, M. Patti, F., ... Amato, M. (2017). Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Multiple Sclerosis*, 23(9), 1258–1267. <a href="https://doi.org/10.1177/1352458516674367">https://doi.org/10.1177/1352458516674367</a>
- Scruggs, T., & Mastropieri, M. (1998). Summarizing single-subject research: issues and applications. *Behavior Modification*, 22(3), 221-242. <a href="https://doi.org/10.1177/01454455980223001">https://doi.org/10.1177/01454455980223001</a>
- Shadish, W., & Sullivan, K. (2011). Characteristics of single-case designs used to assess intervention effects in 2008. *Behavior Research Methods*, 43(4), 971-980. https://doi.org/10.3758/s13428-011-0111-y
- Shevil, E., & Finlayson, M. (2009). Pilot study of a cognitive intervention program for persons with multiple sclerosis. *Health Education Research*, 25(1), 41-53. <a href="https://doi.org/10.1093/her/cyp037">https://doi.org/10.1093/her/cyp037</a>
- Sholberg, M., & Mateer, C. (1989). *Introduction to cognitive rehabilitation*. New York: The Guilford Press
- Verdejo-García, A., & Bechara, A. (2010). Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema, 22*(2), 227-235.
- Wilson, B., Alderman, N., Burgess, P., Emslie, H., & Evans, J. (1996). *Behavioural assessment of the Dysexecutive Syndrome*. Bury St. Edmunds, UK: Thames Valley Test Company.
- Wilson, B., Winegardner, J., van Heugten, C., Ownsworth, T. (2017). *Rehabilitación neuropsicológica, manual internacional*. México: Manual moderno.
- World Medical Association [WAM]. (2015). Declaración de Helsinki: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Declaración adaptada por el secretario de la WAM, tras emitirla en la 64a asamblea general (Octubre 2013). Fortaleza, Brasil.