

---

Revisión Bibliográfica

**Reserva cognitiva en la esclerosis múltiple. Su rol en la evaluación e intervención neuropsicológica**

**Cognitive reserve in the multiple sclerosis. It's roll in the evaluation and neuropsychological intervention**

Lic. Rodney M. Jiménez-Morales<sup>1</sup>, Dr.C. Luis F. Herrera-Jiménez<sup>2</sup>, Lic. Yanet Macías-Delgado<sup>1</sup>, Dr.C. Yunier Broche-Pérez<sup>2</sup>.

1. Hospital Provincial de Rehabilitación Dr. Faustino Pérez Hernández. Sancti Spiritus. Cuba.
2. Universidad Marta Abreu de las Villas. Santa Clara. Cuba.

**RESUMEN**

**Fundamento:** Existe una gran variabilidad del funcionamiento cognitivo en el curso de la esclerosis múltiple, incluso entre pacientes que tienen similares patrones de disfunción cerebral. **Objetivo:** Sintetizar los resultados científicos más representativos sobre las particularidades de la reserva cognitiva en esta patología. **Desarrollo:** Se sintetiza sobre los referentes teóricos y científicos relacionados con el modelo de reserva cognitiva y cerebral en la esclerosis múltiple, bases neurobiológicas de la reserva y el valor de las actividades cognitivas de ocio como *proxies* de la reserva cognitiva. Además, se analizan los resultados relacionados con la importancia de la intervención temprana en la prevención del deterioro cognitivo en estos pacientes. **Conclusiones:** La teoría de la reserva cognitiva puede resultar de gran utilidad para la práctica de la evaluación e intervención neuropsicológica en los pacientes con esclerosis múltiple; en este sentido, la reserva cognitiva puede actuar como un factor modulador (riesgo o protector) del declive cognitivo y marcador de eficiencia cerebral en este tipo de pacientes.

**DeCS:** ESCLEROSIS MÚLTIPLE; RESERVA COGNITIVA.

**Palabras clave:** Esclerosis múltiple; neuroplasticidad; rehabilitación cognitiva; reserva cerebral; reserva cognitiva.

## ABSTRACT

**Background:** A great variability of the cognitive functioning exists in the course of the multiple sclerosis, even among patients that have similar patterns of cerebral dysfunction. **Objective:** To synthesize the most representative scientific results about the particularities of the cognitive reservation in this pathology. **Development:** It is synthesized on the theoretical and scientific referents related with the pattern of cognitive and cerebral reservation in the multiple sclerosis, base neurobiological of the reservation and the value of the leisure cognitive activities like proxies of the cognitive reservation. Also, the results related with the importance of the early intervention are analyzed in the prevention of the cognitive deterioration in these patients. **Conclusions:** The theory of the cognitive reservation can be of great utility for the practice of the neuropsychological evaluation and intervention in the patients with multiple sclerosis; in this sense, the cognitive reservation can act as a modulator factor (risk or protective) of the cognitive decline and marker of cerebral efficiency in this type of patient.

**MeSH:** COGNITIVE RESERVE; MULTIPLE SCLEROSIS.

**Keywords:** Multiple sclerosis; neuroplasticity; cognitive rehabilitation; cerebral reserve; cognitive reserve.

## INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, inflamatoria y neurodegenerativa del sistema nervioso central, de etiología desconocida y patogenia autoinmune, caracterizada por la destrucción de la mielina, el fallo en su reparación y por un grado variable de lesión axonal<sup>1</sup>. Es una enfermedad crónica y se concibe como un desorden neurológico no traumático que causa gran daño en personas jóvenes en la etapa de máxima productividad<sup>2</sup>.

Las alteraciones neurocognitivas son frecuentes cuando se padece de EM, afectan entre un 43 y un 65% de los pacientes valorados en los servicios de atención socio-sanitaria<sup>3,4</sup> y pueden surgir (estas alteraciones) desde etapas muy tempranas de la enfermedad<sup>5</sup>. Este deterioro neurocognitivo puede traducirse como lesiones difusas en el cerebro e incluye problemas de aprendizaje y memoria, disminución en la velocidad del procesamiento de la información, alteraciones en la atención, en las funciones ejecutivas, en el razonamiento abstracto y en las funciones viso-espaciales<sup>3,4</sup>.

El deterioro cognitivo repercute significativamente en el estado funcional de los pacientes con EM y se asocia con limitaciones, en diferentes actividades de la vida diaria, como el manejo del dinero, actividades domésticas y profesionales<sup>6,7</sup>. Sin embargo, el rol potencial de la reserva cerebral y la reserva cognitiva puede explicar la relación incompleta entre las deficiencias estructurales y el funcionamiento neurocognitivo en los pacientes con EM. Ambos factores pueden ayudar a responder la siguiente interrogante: ¿cómo pueden algunas personas resistir mejor el daño cerebral producido por la enfermedad sin desarrollar deterioro neurocognitivo a diferencia de otros que experimentan todo lo contrario?<sup>8</sup>.

Se ha constatado que la reserva cognitiva (RC) en la EM constituye un factor protector del deterioro neurocognitivo a largo plazo<sup>8</sup>; por lo que en la actualidad esta teoría de la RC puede ser una vía para entender los mecanismos neuroplásticos en estos pacientes, facilita el razonamiento clínico en el diagnóstico neuropsicológico y a su vez emerge como un referente teórico en el surgimiento de nuevas alternativas de intervención en el campo de la rehabilitación para prevenir el impacto de la enfermedad sobre el funcionamiento neurocognitivo.

Debido a las escasas referencias bibliográficas en español sobre la RC en pacientes con esclerosis múltiple se ofrecerá una revisión de manera sucinta con el objetivo de sintetizar los resultados científicos más representativos sobre las particularidades de la reserva cognitiva en esta patología.

En este sentido, se proporcionarán datos relevantes de interés clínico para la intervención temprana y prevención del deterioro cognitivo en los pacientes con EM.

## **DESARROLLO**

### **Estrategias de búsqueda y criterios de selección.**

Para el mejor análisis de la reserva cognitiva en la EM se realizó una revisión de los artículos publicados entre los años 2000 y 2016 en revistas de alto impacto especializadas en esta patología como: *Múltiple sclerosis e International Journal of MS Care*; además, se revisaron artículos publicados en algunas bases de datos de prestigio internacional como Medline, Scopus, e-revist@s, SciELO, Ebsco y SAGE. Se utilizaron los descriptores en ciencias de la salud (MeSH) combinados con operadores booleanos.

En español, se usaron las palabras clave: esclerosis múltiple y reserva cognitiva; para las búsquedas en inglés, se utilizaron los términos técnicos correspondientes a las palabras utilizadas en español.

### **Reserva cognitiva y reserva cerebral.**

Diversos hallazgos científicos muestran los modelos cognitivos relacionados con la compensación cognitiva en pacientes que presentan mayor nivel escolar y enriquecimiento intelectual (EI) <sup>10</sup>. Los postulados de Stern sobre el constructo reserva cognitiva (RC), descubierto desde el año 1983, afirma que las personas con alto enriquecimiento intelectual desarrollado durante el transcurso de la vida (usualmente estimado por los logros educacionales, conocimiento léxico y actividades cognitivas de ocio) son capaces de resistir mejor al deterioro cognitivo en enfermedades neurológicas como la demencia y la esclerosis múltiple <sup>11,12</sup>.

En la actualidad, la RC ha sido comúnmente conceptualizada como el efecto acumulativo del enriquecimiento intelectual de por vida e incluye logros educacionales y ocupacionales, capacidades léxicas y actividades cognitivas de ocio <sup>11</sup>. Los individuos con una mayor educación, un mayor nivel ocupacional o una mayor inteligencia premórbida compensarían con mayor éxito la patología por usar estructuras cerebrales o redes neuronales que no se usan normalmente en los cerebros sanos <sup>13</sup>.

Existe una gran variabilidad del funcionamiento cognitivo en el curso de la esclerosis múltiple, incluso entre pacientes que tienen similares patrones de disfunción cerebral <sup>14</sup>. La reserva cognitiva modula la gravedad de los síntomas de deterioro cognitivo <sup>15</sup> y puede modificar la expresión clínica de la enfermedad <sup>16</sup>. Al hablar de la RC se hace alusión a un factor modulador y predictor del declive cognitivo que se puede asociar al envejecimiento normal y patológico.

Existen dos modelos teóricos para el análisis de la RC, el pasivo y el activo, que sin excluirse mutuamente generan predicciones distintas y explicaciones alternativas del fenómeno de reserva <sup>(11)</sup>. El modelo pasivo define a la reserva como la cantidad de daño cerebral que puede acumularse antes de alcanzar un umbral a partir del cual se manifiesta la clínica de la enfermedad. Se trata de una postura cuantitativa, conocida como *hardware*, ya que sugiere la medida de reserva en términos anatómicos y estructurales, como el volumen y el tamaño cerebral, la circunferencia craneal, la ramificación dendrítica, el número de neuronas o de sinapsis <sup>17</sup>, ejemplos de esta corriente son los modelos de reserva cerebral <sup>18</sup>.

Por otro lado, el modelo activo sugiere que el cerebro intenta compensar activamente el daño cerebral a través de procesos cognitivos ya existentes o de procesos compensatorios. Este modelo, conocido como *software*, es el modelo de reserva cognitiva (RC) que engloba los conceptos de reserva neural y de compensación neural. Ambos conceptos reflejarían la

variabilidad individual a nivel cerebral y cognitivo ante la ejecución de tareas. Teniendo en cuenta el modelo activo, el concepto de RC sería aplicable tanto a personas sanas como a aquellas con daño cerebral<sup>17</sup>. La reserva cognitiva activa se refiere a las conductas o actividades que el sujeto realiza para favorecer la conservación de la actividad cerebral como por ejemplos las actividades cognitivas de ocio, los ejercicios físicos, entre otras<sup>14</sup>.

### **Bases neurobiológicas de la reserva cognitiva en la EM.**

Resulta interesante el estudio de Sumowski, Wylie, Deluca y Chiaravalloti en el año 2010<sup>12</sup>. Estos autores proponen que una mayor actividad del córtex pre-frontal (observada en pacientes con EM para ejecutar tareas al mismo nivel que el grupo de control), así como una disminución de la actividad de la red neural por defecto, son indicadores de ineficiencia cerebral asociada a enfermedades cerebrales.

Aquellos pacientes con mayor reserva cognitiva o un mayor Coeficiente Intelectual (CI) mostrarán un patrón contrario a los pacientes con menor reserva y CI. Al utilizar la tarea *n-back*, se muestra que el Enriquecimiento Intelectual (EI) se asocia positivamente con mayor actividad cerebral durante el estado de reposo (*resting*), sin embargo se identificó una correlación negativa con las activaciones de la áreas pre-frontales durante la realización de las tareas *n-back* que requiere mayor carga cognitiva (*n-back* 0 -1 -2)<sup>12</sup>.

El concepto de red neural por defecto se define por un método de resonancia magnética funcional (RMF) que describe la proyección de la imagen funcional de distintas áreas cerebrales en relación con la inactividad o reposo (*resting*) del cerebro, permaneciendo los sujetos inmóviles y con los ojos cerrados sin realizar algún tipo de tarea<sup>20</sup>.

Algunos estudios proponen que los procesos de sobreactivación y desactivación cerebral observados a nivel prefrontal se encuentran modulados no solo por la dificultad de la tarea o los procesos degenerativos de la enfermedad, sino también por la RC. Por consiguiente, lo más importante sería identificar las bases neurales de la RC y su expresión en la eficiencia cerebral. También en estas investigaciones se evidenció que si la expresión de esta red neural (mayor red neural por defecto, disminución de la activación prefrontal) representa la base neural de la reserva cognitiva, entonces la expresión de esta red neural podría mediar la relación entre EI y el estado cognitivo actual de los pacientes con EM<sup>8,12</sup>.

Estos descubrimientos sugieren que la red neural identificada puede intervenir en la relación entre el enriquecimiento intelectual y el estado cognitivo de los pacientes; de modo que esta red neural puede representar la base neural de la reserva cognitiva. En este sentido, los investigadores argumentaron dos principios a tener en cuenta a partir de sus hallazgos; primero, cuando existe mayor activación cerebral prefrontal ante tareas complejas es un marcador de ineficiencia cerebral y segundo, en base a la fuerte asociación negativa del enriquecimiento intelectual con la activación prefrontal, consideraron que un mayor enriquecimiento está asociado con mayor eficiencia cerebral en pacientes con enfermedades neurológicas; en otras palabras, los pacientes con EM con mayor enriquecimiento intelectual requieren menor recurso cerebral para ejecutar algunas tareas cognitivas comparado con pacientes con menor enriquecimiento intelectual<sup>8,12</sup>.

Recientemente se ha vinculado la sobreactivación de la red neural por defecto (córtex cingulado anterior, región frontal medial, córtex cingulado posterior y región hipocampal bilateral) durante tareas cognitivas relacionadas con la memoria. Además en una reevaluación de estos hallazgos se formula la siguiente interrogante: ¿La activación de la red neural por defecto se asocia solamente con la memoria, o también es un marcador neurofisiológico de reserva contra el declive cognitivo en la esclerosis múltiple?<sup>8,21</sup>.

Los resultados sugieren que la relación entre el enriquecimiento intelectual y la memoria puede ser mediada por la activación de la red neural por defecto. Se sostiene que la activación de la red neural por defecto en la reserva puede considerarse como un marcador en la prevención del deterioro cognitivo <sup>8,9</sup>. El conocimiento sobre estos hallazgos puede proporcionar una mejor comprensión a la hora del diagnóstico neuropsicológico y la implementación de nuevas estrategias de intervención temprana orientados a la activación de la reserva cognitiva <sup>21</sup>.

### **Estilo de vida y actividades cognitivas de ocio. *Proxies* de la reserva cognitiva.**

El concepto de reserva cognitiva puede ser útil para la evaluación e intervención temprana. Pero, ¿cómo activar la reserva cognitiva mediante la intervención neuropsicológica? Existen diferentes actividades de ocio que se han introducido como factores de riesgo o protectores para la salud cognitiva en los pacientes con enfermedades neurodegenerativas <sup>22,23,9</sup>. Estas actividades de la vida cotidiana son conocidos en la literatura como *proxies* de la RC, ya que actúan como facilitadores de la estimulación y/o activación de la reserva cognitiva y cerebral <sup>24</sup>, estos son: el nivel escolar, logros educacionales, formación profesional, habilidades musicales, conocimientos léxicos y las actividades cognitivas de ocio <sup>25, 26</sup>.

Se incluyen otros factores ambientales que consideran cuatro facetas o componentes para la construcción de un instrumento de evaluación de la reserva cognitiva constituido por un conjunto de actividades cognitivas; estas facetas son: actividades de la vida diaria, actividades que requieren formación e información académica, hobbies-aficiones y vida social <sup>17</sup>.

Rami et al. <sup>25</sup> sigue la misma línea del estudio de los factores que favorecen la reserva cognitiva e incluye diversos aspectos de la actividad intelectual del sujeto. Se valora la escolaridad y la realización de cursos de formación, la escolaridad de los padres, la ocupación laboral desempeñada a lo largo de la vida, la formación musical y el dominio de idiomas. También analiza la frecuencia en la que se realizan las actividades cognitivamente estimulantes a lo largo de toda la vida como la lectura y la práctica de juegos intelectuales (crucigramas y ajedrez).

Revisiones recientes han identificado tres actividades que tienen una fuerte asociación con las prevención del deterioro cognitivo en los pacientes con enfermedades neurodegenerativas <sup>24</sup>. Estas son, las actividades cognitivas de ocio, los ejercicios físicos y las actividades sociales, las cuales han demostrado una fuerte asociación con la reserva cognitiva en pacientes con EM. Otros hallazgos científicos validan la eficacia de nuevas alternativas de intervención para mejorar el rendimiento cognitivo a partir de diferentes modalidades de ejercicios aeróbicos <sup>27,28</sup>.

Autores como Sumowski y Leavitt <sup>8</sup> clasifican las actividades cognitivas de ocio en siete tipos de actividades que evalúan si el individuo ha llevado un estilo de vida cognitivamente activo y proporcionan una estimación de la reserva cognitiva, estas son: 1) Leer libros, 2) Leer revistas o periódicos, 3) producir arte (por ejemplo, la pintura, la poesía, la escultura, la escritura de la canción, ballet), 4) escribir producciones no artística (por ejemplo, diario, boletín, ensayo, blog), 5) tocar instrumento musical, 6) jugar juegos estructurados (por ejemplo, tarjetas, juegos de mesa, crucigramas) y 7) participar en pasatiempos (por ejemplo, la jardinería, construcción de modelos y diseños web).

## **Importancia de la intervención temprana en la prevención del deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple.**

Los resultados sugieren que la estimulación cognitiva durante toda la vida se asocia con la eficiencia cerebral en pacientes con enfermedades neurológicas consecuentemente sustentado en la hipótesis de reserva cognitiva; pero, ¿Cómo la estimulación mediante las actividades cognitivas de ocio durante la vida puede conducir a la eficiencia cerebral en pacientes con EM?, esta pregunta se la formularon los autores del artículo "*Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve*"<sup>12</sup> y plantearon dos hipótesis; una primera hipótesis estuvo relacionada con los estilos de vida que incorporan actividades cognitivamente estimulantes y resultan de gran elaboración de circuitos sinápticos dentro del cerebro (vinculado al concepto de reserva cognitiva); la segunda hipótesis, sería la base genética de la capacidad intelectual que pueden presentar los pacientes (vinculado al concepto de reserva cerebral). Consecuentemente a esta dirección, los mismos autores en otro estudio mostraron que la reserva cognitiva protege a los pacientes del declive cognitivo relacionado con la enfermedad más allá de la reserva cerebral, lo que se traduce en que la elección de estilos de vida intelectualmente enriquecedores pueden proteger el deterioro cognitivo independientemente de los factores genéticos<sup>29</sup>.

La comunidad internacional ha concentrado sus investigaciones en las actividades cognitivas de ocio por ser una variable socio-ambiental de la reserva cognitiva. Se ha demostrado que puede considerarse como un factor protector del deterioro cognitivo, independiente de otros componentes, que dependen de los aspectos genéticos y formativos como: educación premórbida y coeficiente de inteligencia<sup>29,8</sup>. Por consiguiente, puede resultar relevante la instauración de las actividades cognitivas complejas en la vida diaria con el objetivo de lograr un impacto en la reserva cognitiva y posponer el debut del alzhéimer y otras enfermedades neurodegenerativas como la EM<sup>30,8</sup>.

Los postulados de la neuropsicología histórico-cultural afianzan cada vez más esta idea y fundamentan que el ser humano no nace con los sistemas funcionales ya formados, sino que estos se configuran durante toda la vida<sup>31,32</sup>. Estas funciones psicológicas superiores se desarrollan en relación con la actividad objetal y con la comunicación con las personas que nos rodean<sup>31,32</sup>.

Un grupo de investigadores de los Estados Unidos encontró un efecto significativo de la reserva cognitiva activa sobre la atrofia cerebral y la velocidad en el procesamiento de la información en pacientes con EM. Identificaron que los pacientes que poseían una reserva activa estable tenían poco o ningún efecto sobre la atrofia cerebral. En este sentido, se evidencia en estos pacientes una capacidad de resistir a la expresión clínica producida por el daño cerebral. En contraste, los pacientes que presentaron una reserva cognitiva pobre obtuvieron una significativa reducción en la velocidad en el procesamiento de la información y de la atrofia cerebral<sup>33</sup>.

En la medida que los logros educativos y ocupacionales aumentan la reserva cognitiva, en las etapas tempranas y medias de la vida, pueden esperarse resultados beneficiosos en la exposición de actividades cognitivas de ocio en las etapas más tardías<sup>11</sup>. Clínicamente, se podrían realizar intervenciones tempranas a los pacientes en riesgo con el propósito de prevenir el deterioro cognitivo<sup>9</sup>. La intervención temprana puede aprovechar la capacidad del cerebro para la reorganización plástica<sup>9</sup>. Por consiguiente, los investigadores sugieren que las actividad cognitiva de ocio como parte de estilos de vida intelectualmente enriquecidos durante edades tempranas en la esclerosis múltiple es especialmente importante para la construcción de la reserva cognitiva<sup>19,9</sup>.

La puesta en práctica de entrenamientos combinados constituidos por actividades cognitivas de ocio, ejercicios físicos y actividades sociales puede ayudar a los pacientes con EM a optimizar el funcionamiento cognitivo; de igual manera permiten establecer un *proxy* con los mecanismos potenciales de la neuroplasticidad que para generar un impacto beneficioso en el funcionamiento cerebral y en la expresión clínica de la patología.

## CONCLUSIONES

Existe un cierto consenso en que la teoría de la reserva cognitiva puede resultar de gran utilidad para la práctica de la intervención neuropsicológica con un enfoque de prevención secundaria en los pacientes con EM. En este sentido, la reserva cognitiva puede actuar como un factor modulador (riesgo o protector) del declive cognitivo y marcador de eficiencia cerebral en este tipo de pacientes.

A partir de los hallazgos antes expuestos los especialistas deben analizar las particularidades de la reserva cognitiva como pauta esencial del diagnóstico e intervención neuropsicológica en los pacientes con EM. Son varias las razones que certifican esta reflexión. En primer lugar, se destaca el rol que juega el modelo de reserva cognitiva y reserva cerebral para entender la disociación clínico-patológica en el campo de la práctica clínica e investigación científica. Segundo, las actividades cognitivas de ocio en los estilos de vida pueden ser indicadores medulares para aproximarse al índice de reserva cognitiva y favorecer las capacidades neuroplástica; así como los procesos de reorganización cerebral. Tercero, el valor de la intervención temprana en la EM a partir de programas de enriquecimiento intelectual puede ser una vía para preservar el funcionamiento cerebral y prevenir el deterioro cognitivo producido por la enfermedad.

Investigaciones futuras podrían desarrollar y validar baterías de evaluación para predecir el riesgo de deterioro cognitivo en los pacientes con EM, basado en los modelos de reserva. Por consiguiente, el diagnóstico neuropsicológico precoz debería introducir la evaluación de la reserva como una variable oportuna que puede ofrecer nuevas estrategias y algoritmos de intervención cognitiva en la EM desde edades tempranas. Estas estrategias pueden enfocarse en la construcción de estilos de vida intelectualmente enriquecidos con el propósito de generar a largo plazo resultados favorables en el rendimiento cognitivo, su compensación y eficiencia cerebral.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oger J, Al-Araji A. Multiple Sclerosis for the Practicing Neurologist. New York: Demos Medical Publishing;2007.
2. Zwibel HL, Smrtka J. Improving quality of life in multiple sclerosis: an unmet need. *Am J Manag Care* [Internet]. 2011 [cited: 2016/9/22];17(5):139-45. Available from: [http://www.ajmc.com/journals/supplement/2011/A344\\_may11/Improving-Quality-of-Life-in-Multiple-Sclerosis-An-Unmet-Need/](http://www.ajmc.com/journals/supplement/2011/A344_may11/Improving-Quality-of-Life-in-Multiple-Sclerosis-An-Unmet-Need/)
3. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurology* [Internet]. 2008 [cited: 2016/9/22];7(12):1139-51. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147444220870259X>
4. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger CH, Geurts JJ, Penner I, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurology* [Internet]. 2015 [cited: 2016/9/22];14(3): 302-17. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442214702509>
5. Amato MP, Langdon D, Montalban X, Benedict RH, DeLuca J, Krupp LB, et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: Position paper. *J Neurol* [Internet]. 2013[cited: 2016/9/22];260(6):1452-68. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00415-012-6678-0>
6. Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* [Internet]. 2003 Feb[cited: 2016/9/22];2(2):117-27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12849268>
7. Kalmar JH, Gaudino EA, Moore NB, Halper J, DeLuca J. The Relationship between Cognitive Deficits and Everyday Functional Activities in Multiple Sclerosis. *Neuropsychology* [Internet]. 2008 [cited: 2016/9/22];22(4):442–449. Available from: <http://psycnet.apa.org/journals/neu/22/4/442/>
8. Sumowski JF, Leavitt VM. Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* [Internet]. 2013[cited: 2016/9/22];19(9) 1122-1127. Available from: <http://msj.sagepub.com/content/19/9/1122.long>
9. Sumowski JF. Cognitive reserve as a useful concept for early intervention research in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology* 2015; 6: 176. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2015.00176/full>
10. Bonnet MC, Deloire MS, Salort E, Dousset V, Petry KG, Brochet B, et al. Evidence of cognitive compensation associated with educational level in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* [Internet]. 2006 Dec [cited: 2016/9/22];251(1-2):23-8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X06003662>
11. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* [Internet]. 2009 Aug [cited: 2016/9/22]; 47(10): 2015-28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2739591/pdf/nihms123775.pdf>
12. Sumowski JF, Wylie GR, Deluca J, Chiaravalloti N. Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: Functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain* [Internet]. 2010 [cited: 2016/9/22]; 133(Pt 2): 362-74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2822636/>
13. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2002 Mar [cited: 2016/9/22];8(3):448-60. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-the-international-neuropsychological-society>
14. Schwartz CE, Snook E, Quaranto B, Benedict RHB, Vollmer T. Cognitive reserve and patient-reported outcomes in multiple sclerosis. *Mult Scler* [Internet]. 2013 Jan [cited: 2016/9/22];19(1):87-105. Available from: <http://msj.sagepub.com/content/19/1/87.long>
15. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. 2006 Jul-Sep [cited: 2016/9/22];20(3 Suppl 2):S69-74. Available from: <http://journals.lww.com/alzheimerjournal/pages/toc.aspx?year=2006&issue=10001>
16. Mortimer J, Borestein A, Gosche, K, Snowdon D. Very early detection of Alzheimer neuropathology and the role of brain reserve in modifying its clinical expression. *J Geriatr*



- Psychiatry Neurol [Internet].2005 Dec [cited: 2016/9/22];18(4):218-23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/about/public-access/>
17. León I, García J, Roldán-Tapia L. Construcción de la escala de reserva cognitiva en población española: estudio piloto. Rev Neurol. [Internet]. 2011 Jun [citada: 2016/9/22];52(11):653-60. Disponible en: <http://www.revneurol.com/LinkOut/formMedLine.asp?Refer=2010704&Revista=RevNeurol>
  18. Katzman R, Aronson M, Fuld P, Kawas C, Brown T, Morgenstern H. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. Ann Neurol [Internet]. 1989 [cited: 2016/9/22];25(4): 317-24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2712531>
  19. Sumowski JF, Chiaravalloti N, Leavitt VM, DeLuca J. Cognitive reserve in secondary progressive multiple sclerosis. Mult Scler [Internet]. 2012 Oct [cited: 2016/9/22];18(10):1454-8. Available from: <http://msj.sagepub.com/content/18/10/1454.full>
  20. Cruz-Gómez J, Belenguier-Benavides A, González-Rosa JJ, Simón-Gozalbo A, Forn C. Análisis crítico de los estudios de neuroimagen en relación con el rendimiento cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple. Rev Neurol 2011; 53(6): 337-50. Disponible en: <http://www.revneurol.com/sec/resumen.php?or=web&i=e&id=2011155>
  21. Sumowski JF, Wylie GR, Leavitt VM, Chiaravalloti ND, DeLuca J. Default network activity is a sensitive and specific biomarker of memory in multiple sclerosis. Mult Scler [Internet]. 2013 [cited: 2016/9/22]; 19(2): 199-208. Available from: <http://msj.sagepub.com/content/19/2/199.full>
  22. Motl RW, Sandroff BM, DeLuca J. Exercise Training and Cognitive Rehabilitation: A Symbiotic Approach for Rehabilitating Walking and Cognitive Functions in Multiple Sclerosis. Neurorehabil Neural Repair [Internet]. 2016 Jul [cited: 2016/9/22];30(6):499-511. Available from: <http://nnr.sagepub.com/content/30/6/499.long>
  23. Huckans M, Hutson L, Twamley E, Jak A, Kaye J, Storzbach D. Efficacy of Cognitive Rehabilitation Therapies for Mild Cognitive Impairment (MCI) in Older Adults: Working Toward a Theoretical Model and Evidence-Based Interventions. Neuropsychol Rev [Internet]. 2013 Mar [cited: 2016/09/22];23(1):63-80. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3640648/>
  24. Xu W, Yu J, Tan M, Tan L. Cognitive Reserve and Alzheimer's Disease. Mol Neurobiol [Internet]. 2015 Feb [cited: 2016/09/22];51(1):187-208. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12035-014-8720-y>
  25. Rami L, Valls-Pedret C, Bartrés-Faz D, Caprile C, Solé-Padullés C, Castellví M, et al. Cuestionario de reserva cognitiva. Valores obtenidos en población anciana sana y con enfermedad de Alzheimer. Rev Neurol [Internet]. 2011[cited: 2016/09/22];52(4):195-201. Disponible en: <http://www.revneurol.com/sec/resumen.php?or=pubmed&id=2010478>
  26. Sumowski JF, Wylie GR, Chiaravalloti N, Deluca J. Intellectual enrichment lessens the effect of brain atrophy on learning and memory in multiple sclerosis. Neurology [Internet]. 2010 [cited: 2016/09/22];74(24):1942-5. Available from: <http://www.neurology.org/content/74/24/1942.long>
  27. Motl RW, Sandroff BM, Benedict RH. Cognitive dysfunction and multiple sclerosis: developing a rationale for considering the efficacy of exercise training. Mult Scler J [Internet]. 2011[cited: 2016/09/22];17(9):1034-1040. Available from: <http://msj.sagepub.com/content/17/9/1034.full>
  28. Briken S, Gold SM, Patra S, Vettorazzi E, Harbs D, Tallner A, et al. Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. Mult Scler J [Internet]. 2014[cited: 2016/09/22];20(3):382-90. Available from: <http://msj.sagepub.com/content/20/3/382.long>
  29. Sumowski JF, Wylie GR, Gonnella A, Chiaravalloti N, Deluca J. Premorbid cognitive leisure independently contributes to cognitive reserve in multiple sclerosis. Neurology 2010 [cited: 2016/09/22];75(16):1428-31. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3039206/?report=reader>
  30. Gatz M, Prescott CA, Pedersen NL. Lifestyle risk and delaying factors. Alzheimer Dis Assoc Disord [Internet]. 2006 Jul-Sep [cited: 2016/0110];20(3 Suppl 2):S84-8. Available from: <http://journals.lww.com/alzheimerjournal/pages/toc.aspx?year=2006&issue=10001>

31. Tsvetkova LS. Neuropsicología y enseñanza rehabilitatoria. Relación de la ciencia con la práctica. Rev psi y qué. 1993;1(2):80-86
32. Luria AR. El cerebro y acción. La Habana: Editorial Pueblo y Educación;1989.
33. Booth AJ, Rodgers JD, Schwartz CE, Quaranto BR, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, et al. Active Cognitive Reserve Influences the Regional Atrophy to Cognition Link in Multiple Sclerosis. J Internat Neuropsychol Soc [Internet]. 2013[cited: 2016/0110];19(10):1128-33. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-the-international-neuropsychological-society/>

Recibido: 2016-10-09  
Aprobado: 2016-11-07