

El entrenamiento en memoria de trabajo mejora la eficiencia cognitiva en pacientes de Esclerosis Múltiple

Working memory training improves cognitive efficiency in multiple sclerosis patients

Aguirre, N. ^{1*}; Cruz-Gómez, Á. J. ^{1*}; Miró-Padilla, A. ¹; Bueichekú, E. ¹; Solozano, N. ¹; Broseta-Torres, R. ²; Ávila, C ¹; Sanchis-Segura, C ¹; Forn, C. ¹

¹Universitat Jaume I. Departament de Psicologia Bàsica Clínica i Psicobiologia..

²Hospital de la Plana de Vila-real. ERESA, Grupo médico.

*Misma contribución de estos autores

Correspondencia: Naiara Aguirre naguirre@uji.es

Resumen: La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad en la que la memoria de trabajo (MT) se encuentra comúnmente afectada. Estudiar la eficacia de un programa de entrenamiento en MT en pacientes de EM. 29 pacientes de EM Remitente-Recurrente fueron seleccionados para el estudio: 15 realizaron el entrenamiento en MT y 14 fueron seleccionados como grupo control. Todos los participantes fueron valorados a nivel neuropsicológico y se adquirieron imágenes de Resonancia Magnética funcional (RMf) durante la realización de la tarea 2 y 3-back (basal y post tratamiento-7 días). Los pacientes entrenados mejoraron su ejecución en 2 y 3-back ($p < .001$), tanto en aciertos como en tiempo de reacción (TR). Durante la realización de la tarea 2-back, los pacientes sin entrenamiento mostraron una mayor activación en el giro angular derecho (FWEc=125, $p < .001$) que correlaciona con el TR ($r = .459$, $p < .05$). También se observó una disminución de la actividad cerebral en el grupo de pacientes entrenados en el giro precentral derecho (FWEc=273, $p < .01$). Los resultados encontrados apoyan la eficacia del entrenamiento cognitivo en MT. Los pacientes de EM entrenados muestran una clara mejoría a nivel conductual asociada a un incremento de la eficiencia cognitiva, es decir, un menor uso de recursos cerebrales obteniendo una mejor ejecución.

Palabras clave: Esclerosis Múltiple, Entrenamiento Cognitivo, Memoria de Trabajo, N-Back, Resonancia Magnética.

Abstract: Multiple Sclerosis (MS) is a disease usually associated with a working memory (WM) impairment. Study the efficacy of a WM cognitive training program in MS patients. 29 relapsing-remitting MS patients were enrolled in the study: 15 underwent WM training and 14 were assigned to a control group. All participants were neuropsychologically assessed and Functional Magnetic Resonance imaging (fMRI) images were acquired during 2 and 3-back execution (baseline and post-training +7days). Training improved MS patients' performance in 2 and 3-back, hence showing shorter reaction times (RT) and higher percentages of correct responses ($p < .001$). During 2-back performance, non-trained MS-patients exhibited a greater activation in in right angular gyrus (FWEc=125, $p < .001$) that was correlated to RT ($r = .459$, $p < .05$). Further, lower activation in right precentral gyrus in the trained MS-patients (FWEc=273, $p < .01$) was also found. The results obtained demonstrates the effectiveness of a WM training program in MS-patients. Trained MS-patients showed a marked improvement of WM performance and increased cognitive efficiency, i.e, using less cerebral resources to achieve higher performance.

Keywords: Multiple Sclerosis, Cognitive Training, Working Memory, N-Back, Fmri.

1. Introducción

Los déficits cognitivos en los pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) son un aspecto clínico relevante de la enfermedad, ya que afecta a un 40-70% de pacientes generando en muchos de ellos un grave impacto en su funcionamiento social y laboral [1]. En este contexto, es importante generar estrategias de intervención cognitiva eficaces, capaces de reducir el impacto que el deterioro cognitivo genera en el paciente, con el objetivo final de alcanzar una mejora en su calidad de vida [2].

En el ámbito de estudio de la eficacia de la intervención cognitiva en la EM, el uso de la Resonancia Magnética funcional (RMf) ha sido una herramienta útil para monitorizar los posibles cambios cerebrales derivados de los programas de intervención. A nivel general, los resultados de los distintos trabajos realizados muestran un aumento de activación o conectividad entre distintas áreas anatómicas en el grupo de pacientes con EM que ha realizado un proceso de intervención cognitiva, que en ocasiones también correlaciona con una mejora del rendimiento cognitivo [3]. Sin embargo, los resultados descritos no resultan concluyentes debido a la heterogeneidad metodológica de los distintos trabajos desarrollados hasta el momento, sobre todo en lo que respecta a los programas de rehabilitación cognitiva utilizados y a las funciones cognitivas entrenadas. Así pues, un aspecto importante a tener en cuenta en los procesos de rehabilitación es la especificidad en los programas de intervención, sugiriéndose que la eficacia de una intervención cognitiva mejora sustancialmente si se focaliza en una función cognitiva concreta (y no en varias funciones cognitivas). Especialmente, si la función cognitiva rehabilitada desempeña un papel “central” e importante para el desempeño de otras funciones cognitivas, como es el caso de la memoria de trabajo o de las funciones ejecutivas [4].

2. Objetivo

Atendiendo a los aspectos metodológicos mencionados anteriormente, en este estudio se presentan los resultados preliminares de un programa de rehabilitación cognitiva centrado en el entrenamiento y mejora de la memoria de trabajo en pacientes de EM. Para ello se ha diseñado un entrenamiento específico en memoria de trabajo en el que los participantes son entrenados en la tarea n-back con distintos grados de dificultad. Se valorarán los cambios a nivel conductual pre-y post entrenamiento y seguimiento. También se estudiarán los cambios a nivel cerebral durante la realización de la tarea nback adaptada a estudios de RMf.

3. Método

3.1. Participantes

Se reclutaron 29 pacientes de EM, forma Remitente-Recurrente (RR), de la Asociación de Esclerosis Múltiple de Castellón (AEMC), que fueron divididos en dos grupos: 14 pacientes realizaron el entrenamiento cognitivo y 15 pacientes formaron parte del grupo control y no realizaron el entrenamiento cognitivo.

3.2. Instrumentos

Valoración neuropsicológica

Todos los participantes fueron valorados mediante la *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BBN-R)* traducida y baremada a población de habla castellana [5]. Además se valoró el Cociente Intelectual (CI) premórbido, utilizando el *subtest de matrices del WAIS* [6]. Por último, se valoró la sintomatología depresiva a través de la versión adaptada española de la segunda edición del *Inventario de Depresión de Beck (IDB-2)* [7].

Adquisición de neuroimagen

Mediante un *escáner Siemens Symphony de 1.5T* se adquirieron para cada participante una imagen morfométrica 3D sagital T1 (TR=2200ms; TE=3,22ms; flip angle=15°; matrix=256x256x160; voxel=1x1x1mm), así como una secuencia funcional T2* eco-planar (TR=2500ms; TE=49ms; flip angle=90°; matrix=64x64; FoV=1344x1344; voxel=3.5x3.5x 3,5mm) durante la que los pacientes realizaban la tarea nback. Para cada volumen cerebral se adquirieron 28 cortes axiales intercalados, paralelos a la comisura anterior-posterior (CA-CP).

3.3. Procedimiento

Todos los participantes fueron escaneados en tres momentos temporales distintos: 1) RMf-pre, estableciendo la activación cerebral basal para ambos grupos de participantes; 2) RMf-post (+7 días), para comparar la activación cerebral en pacientes entrenados vs no entrenados y estudiar posibles cambios a nivel cerebral asociados a la intervención cognitiva; 3) RMf de seguimiento (al cabo de 35 días), para valorar la durabilidad de la eficacia del entrenamiento cognitivo. En el seguimiento se produjo una pérdida de muestra, quedando un total de 7 pacientes del grupo no entrenado y 6 pacientes del grupo entrenado.

Tarea de RMf

El n-back adaptado para el registro de RMf consistió en una tarea de bloques con tres condiciones: 0-back (condición control), y dos condiciones de memoria de trabajo 2-back y 3-back (condiciones de activación). Durante la tarea 0-back los participantes fueron instruidos a responder SI cada vez que aparecía en pantalla la letra "X" y NO cada vez que aparecía cualquier otra letra. En la condición 2-back, los participantes fueron instruidos para responder SI cada vez que la letra que se presentaba en pantalla era igual a la presentada en dos posiciones anteriores y NO en el resto de ocasiones. Finalmente, durante la tarea 3-back, los participantes debían responder SI cada vez que la letra que aparecía en pantalla era igual a la presentada tres posiciones antes y NO en el resto de circunstancias. Las respuestas fueron registradas mediante un dispositivo de dos botones, posicionado en la mano derecha de los participantes. Para la respuesta SI respondían apretando un botón de respuesta con el dedo pulgar y NO con su dedo índice. Se presentaron un total de 9 bloques, 3 para cada condición, durando la tarea un total de 11min. En cada bloque (con una duración de 60,7s) se presentaba en primer lugar una pantalla en blanco de 200ms, seguida de un bloque de 15s en el que se presentaban 30 estímulos (letras: B, C, D, F, G, H, J, L, N, P, Q, R, S, T y V), de los cuales 6 eran estímulos diana. Cada letra permanecía en pantalla 500ms, siendo el intervalo interestimular de 1500ms. Al finalizar cada bloque, se presentaba una pantalla en blanco durante 500ms. Además, al inicio de cada bloque se presentaba una cruz de fijación (+) durante 8000ms, seguida por una pantalla de 2000ms de duración con la consigna de la condición del siguiente bloque (0-back, 2-back, 3-back). Las secuencias de los bloques y estímulos fueron pseudo-aleatorizadas.

Entrenamiento cognitivo

El grupo experimental realizó cuatro sesiones de 60 minutos en días consecutivos de entrenamiento cognitivo en memoria de trabajo. Las sesiones de entrenamiento tenían dos fases, una de entrenamiento y otra de valoración del entrenamiento (test). La fase de entrenamiento se basó en la versión adaptativa del nback (de menor a mayor carga de memoria de trabajo) desarrollada por Jaeggi y cols.(8). Durante esta fase, que tenía una duración de 50 minutos, los participantes se entrenaron en la tarea nback visual con distintas cargas de memoria de trabajo: 1-back, 2-back y 3-back. En la condición 1-back, los participantes debían responder SI cuando la letra que aparecía en la pantalla del ordenador era igual a la letra anteriormente presentada y NO para los demás estímulos presentados. Esta era siempre la condición inicial de la sesión de entrenamiento.

Durante los 3 ensayos de la fase adaptativa (con 8 bloques para cada ensayo), la condición experimental (1-back, 2-back, 3-back) cambiaba en función del rendimiento del participante. Así, al finalizar cada bloque, si el participante alcanzaba un rendimiento del 90% pasaba a realizar una condición con mayor carga de memoria de trabajo (por ejemplo, del 1-back a 2-back), mientras que si el rendimiento era inferior al 80% cambiaba a un nivel inferior de memoria de trabajo (por ejemplo, de 3-back a 2-back). Por último, en el caso de que el rendimiento de los participantes se encontrara entre el 80-90%, la condición se mantenía estable (con una ejecución en el bloque de 2-back del 85% se repetía otra vez a un bloque con carga memoria de trabajo 2-back). Al finalizar el entrenamiento se realizaba una fase de test, diseñada para controlar el aprendizaje. Durante la fase “test” la tarea nback era exactamente igual a la de la fase adaptativa, pero sin la condición 1back. Durante esta fase, las condiciones 2-back y 3-back estaban programadas para presentarse durante 8 bloques en un orden determinado sin depender del rendimiento del sujeto, y no recibían feedback sobre su ejecución.

3.4. Análisis de datos

El análisis de los datos conductuales y las correlaciones con las medidas de actividad cerebral se realizaron mediante el programa SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, v22.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Se realizó una prueba t para analizar si existían diferencias significativas entre los grupos a nivel sociodemográfico, clínico o neuropsicológico. Por otra parte, se analizaron los datos de ejecución en RMf de las tareas 2 y 3-back medidos en porcentaje de aciertos y tiempo de reacción (TR), mediante un ANCOVA de medidas repetidas intra-sujeto (RMf pre, post y seguimiento) e inter-sujeto (pacientes entrenados y no entrenados) utilizando el sexo y la edad como covariables.

Los datos de neuroimagen fueron analizados con el programa Statistical Parametrical Mapping 12 (SPM12, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) ejecutado en Matlab R2013b (Mathworks, Sherborn, MA, USA). En primer lugar, se realizó un pre-procesado estándar de las neuroimágenes: realineado, corrección de las imágenes funcionales a las imágenes anatómicas T1, normalización espacial, y suavizado (FWHM=10mm). Posteriormente se realizaron los siguientes análisis estadísticos de segundo nivel: 1) Prueba t para observar las diferencias entre ambos grupos de pacientes (entrenados vs no entrenados) durante la RMf pre y post tratamiento (+7 días) (FDRc=58; $p < 0.001$); 2) ANCOVA de medidas repetidas para valorar las diferencias entre sujetos (entrenados y no entrenados) y intra sujetos en tres momentos temporales distintos: pre post y seguimiento (FWEc=56; $p < 0.001$); 3) Análisis de correlación entre la activación cerebral y los datos conductuales obtenidos durante la realización de la tarea en RMf.

4. Resultados

Resultados demográficos, clínicos y neuropsicológicos

Como se muestra en la Tabla 1, ambos grupos de pacientes no mostraron diferencias significativas en variables demográficas, clínicas ni neuropsicológicas, observándose homogeneidad en ambos grupos de pacientes seleccionados para el estudio. Para la variable sexo, se realizó un análisis Chi-cuadrado no encontrando diferencias significativas entre los dos grupos ($X^2=2.04$; $p=1.53$).

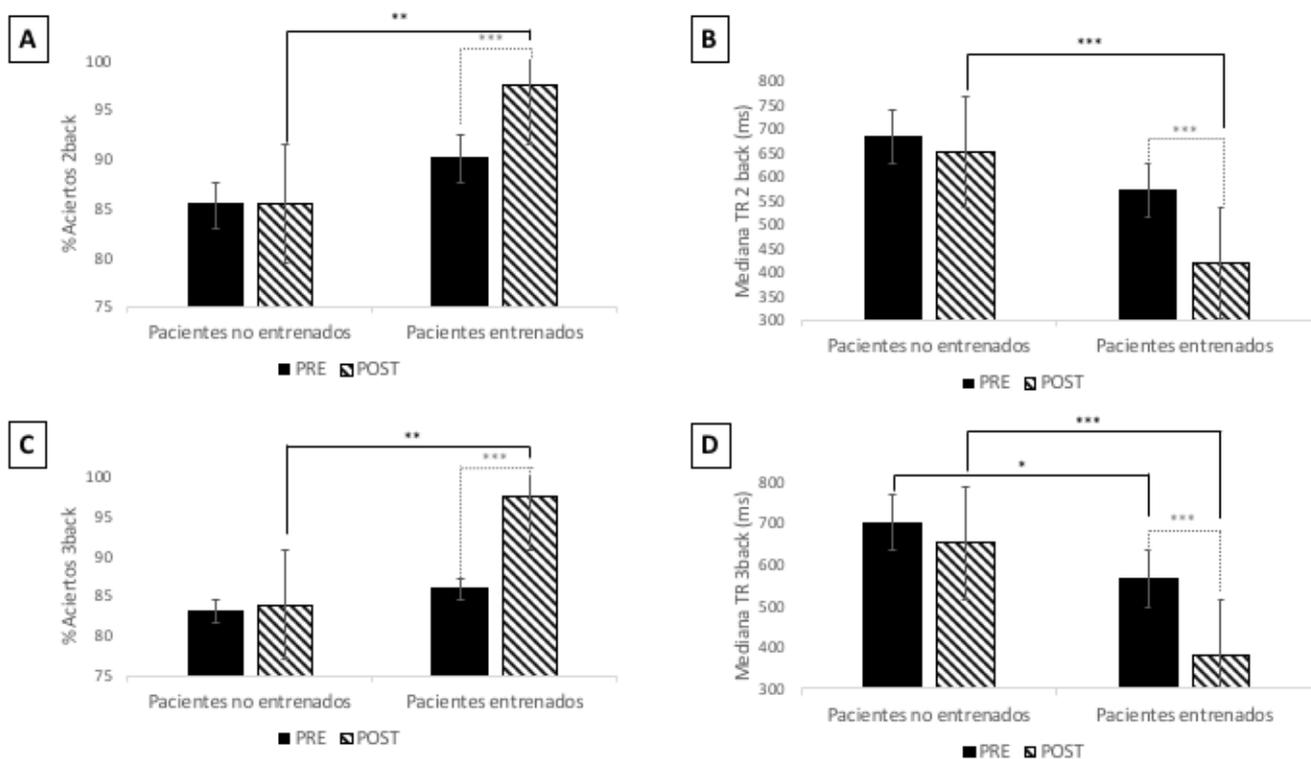
Tabla 1. *Resultados demográficos, clínicos y neuropsicológicos de los dos grupos de pacientes.*

Datos	No entrenados (n=14) (media, SD, rango)	Entrenados (n=15) (media, SD, rango)	pValue
<u>Demográficos</u>			
Edad	36.14 (5.97) (22-46)	35.80 (7.38) (22-46)	0.217
Nivel educativo	3.71 (1.49) (1-6) (3)	3.73 (1.71) (1-6) (4)	0.544
<u>Clínicos</u>			
EDSS	1.80 (1.70) (0-5.50)	1.67 (1.51) (0-4)	0.801
Años de evolución de la enfermedad	7.54 (5.12) (1-20)	8.33 (5.96) (3-21)	0.381
Volumen total lesional (mL)	4.39 (4.88) (.175-12.95)	2.36 (3.56) (0-3.24)	0.093
BPF	0.840 (0.02) (.79-.87)	0.841(0.01) (0.82-0.87)	0.353
<u>Neuropsicológicos</u>			
SDMT	54.93 (10.56) (41-82)	60.80 (10.13) (47-82)	0.999
PASAT	44.92 (10.91) (27-60)	50.07 (7.80) (31-60)	0.122
SRT codificación	52.07 (13.53)	52.53 (10.29) (38-68)	0.359
SRT aprendizaje	43.21 (14.75) (16-60)	42.07 (12.32) (25-60)	0.370
SRT consolidación	9.50 (2.85) (3-12)	10.27 (1.98) (6-12)	0.118
SPART inmediata	20.57 (5.06) (12-28)	20.33 (5.18) (15-29)	0.732
SPART largo plazo	7.07 (2.12) (2-10)	7.27 (1.83) (4-10)	0.938
Fluencia fonética (F)	10.93 (4.50) (2-21)	12.87 (4.66) (6-22)	0.547
Fluencia semántica (animales)	21.14 (6.29) (13-31)	21.40 (5.58) (13-30)	0.442
IDB	14.21 (7.98) (2-29)	11.47 (8.33) (1-32)	0.844
FSS	47.36 (16.01) (9-63)	40.80 (17.98) (9-60)	0.541
CI Matrices WAIS-III	111.15 (7.95) (100-125)	106.33 (12.17) (85-130)	0.219

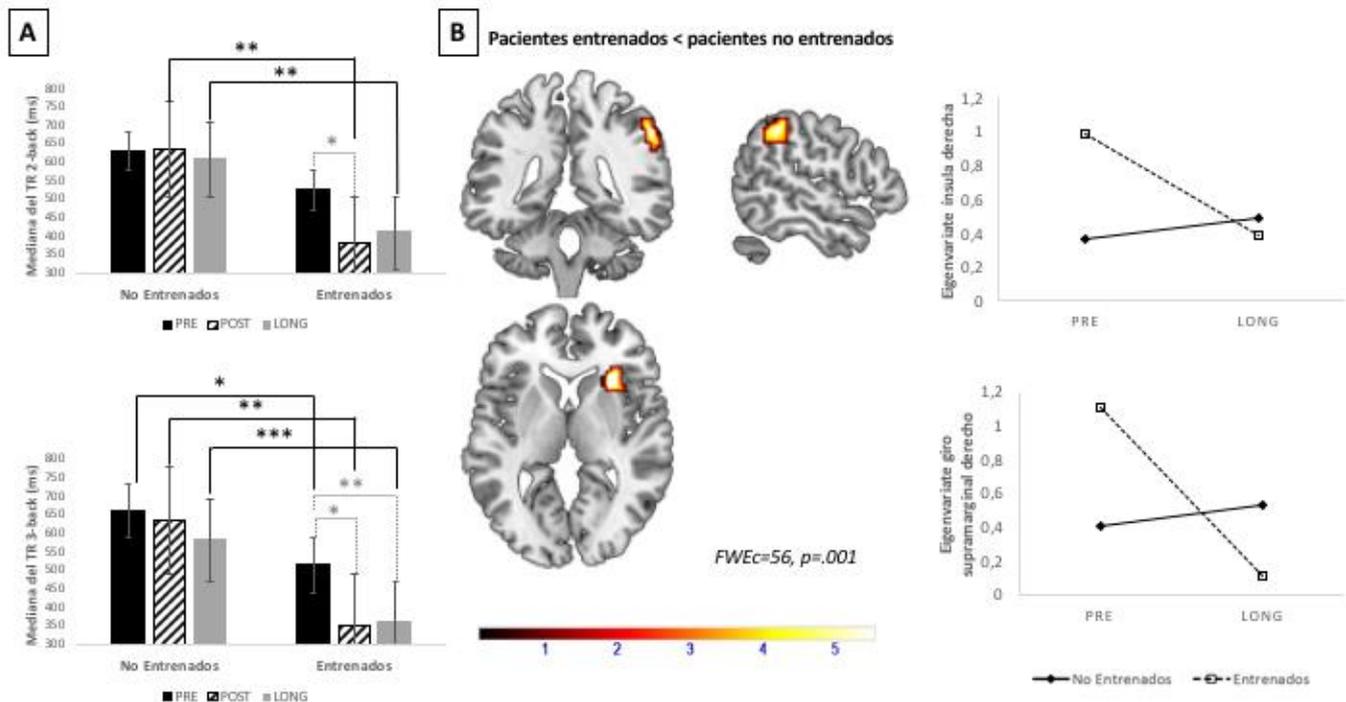
Nota: EDSS= *Expanded Disability Status Scale*; BPF= *Brain Parenchymal Fraction*; SDMT= *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT); PASAT= *Paced Auditory Serial Addition Test*; SRT= *Selective Reminding Test*; SPART= *Spatial Recall Test*; IDB= *Inventario de depresión de Beck*; FSS= *Fatigue Severity Scale*; CI= *coeficiente intelectual*.

Resultados conductuales durante la ejecución de la tarea nback en RMf

Como se puede observar en la Figura 1, los pacientes entrenados en la RMf pre mostraron un TR significativamente menor durante la ejecución de la condición 3-back ($F=13.32$; $p<.05$). El análisis conductual que compara la ejecución pre-tratamiento vs post-tratamiento entre grupos, revela diferencias significativas entre pacientes entrenados vs no entrenados tanto en las tareas 2 y 3-back post tratamiento. Como se observa en la Figura 1 A y B, los pacientes entrenados comparados con los no entrenados presentaron una mejora conductual en la RMf post-tratamiento en la condición 2-back, mostrando un mayor porcentaje de aciertos ($F=6.61$; $p<.01$) y menores TR ($F=8.80$; $p<.001$). Este mismo patrón de mejoría conductual se observa en el análisis de la tarea 3-back, los pacientes entrenados muestran un mayor porcentaje de aciertos ($F=6.88$; $p<.01$) y menores TR ($F=13.32$; $p<.001$) comparados con los pacientes no entrenados en la RMf pre vs post-tratamiento (ver Figura 1 C y D).



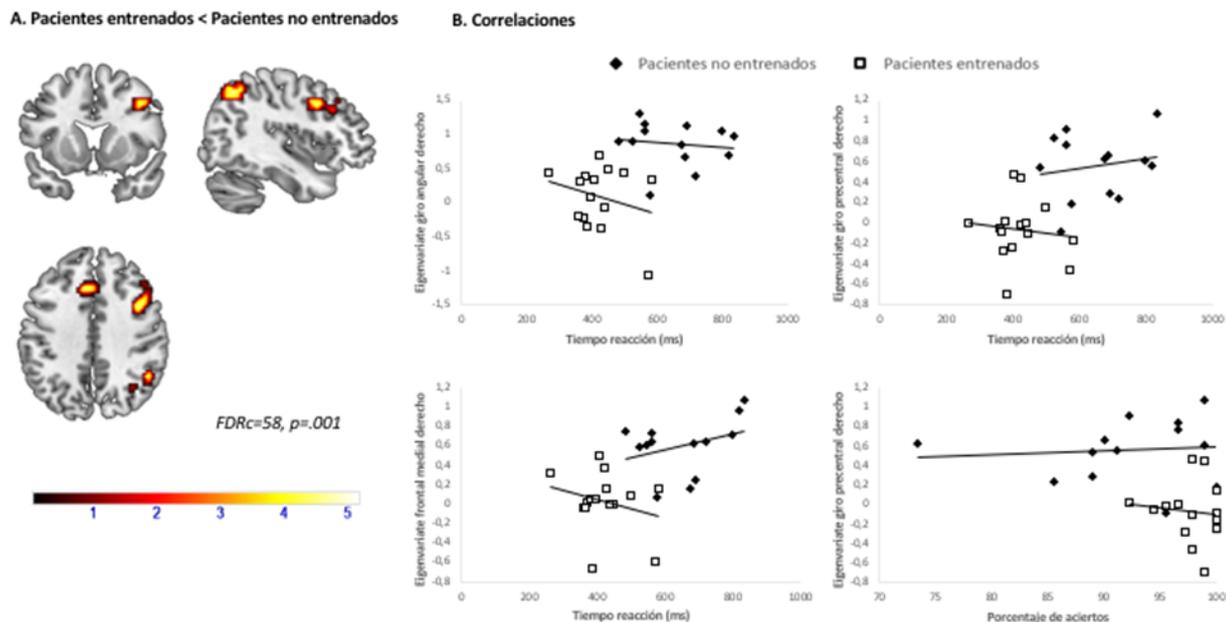
El análisis conductual comparando las diferencias en ejecución entre la RMf pre, post y seguimiento mostró que persistían las diferencias en TR entre el grupo entrenado y no entrenado en 2-back y 3-back. Es decir, los pacientes entrenados seguían presentando menores TR que los pacientes no entrenados 35 días después de realizar el entrenamiento (2-back: $F=4.80$, $p<.001$; 3-back: $F=4.43$, $p<.001$). Asimismo, sólo el grupo de pacientes entrenados presentó TR significativamente menores respecto a sí mismo tras el entrenamiento (2-back: $F=4.80$, $p<.01$; 3-back: $F=4.43$, $p<.01$) y en el seguimiento ($F=4.43$, $p<.01$). (Ver Figura 2 A).



Resultados de neuroimagen

Se comparó la activación cerebral de ambos grupos de pacientes durante la RMf pre-tratamiento sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes. El análisis de la RMf post-tratamiento mostró una menor activación en áreas fronto-parietales en los pacientes entrenados en comparación con los pacientes no entrenados, durante la realización de la condición 2-back. Estas diferencias entre grupos se observaron en el giro angular (MNI 36 -61 47; $t = 5.15$; $k \text{ voxels} = 116$), giro frontal superior medial (MNI -3 26 44; $t = 4.91$; $k \text{ voxels} = 63$) y giro precentral (MNI 33 5 32; $t = 5.04$; $k \text{ voxels} = 58$) del hemisferio derecho. Además, estas activaciones correlacionaron significativamente con las variables TR y porcentaje de aciertos en ambos grupos de pacientes. Tal y como se puede observar en la Figura 3, una menor activación en estas regiones durante la realización de la condición 2-back implica menor TR y un mayor porcentaje de aciertos (Ver Figura 3).

En cuanto al análisis del seguimiento (+35 días), sólo se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos en la condición 2-back, al comparar la activación cerebral de la RMf pre respecto a la RMf del seguimiento. Siguiendo el patrón presentado en los resultados previos (pre vs post), se observó una menor activación cerebral en los pacientes entrenados respecto a los pacientes no entrenados. Concretamente, en el putamen (MNI 27 22 2; $t = 10.10$; $k \text{ voxels} = 62$) y parietal inferior (MNI 57 -46 41; $t = 6.74$; $k \text{ voxels} = 56$) del hemisferio derecho (ver Figura 2 B). En este caso, no se obtuvieron correlaciones significativas entre estas activaciones cerebrales y las variables conductuales (TR o porcentaje de aciertos).



5. Discusión

Los resultados preliminares del presente estudio muestran la eficacia de un entrenamiento cognitivo en pacientes de EM, que es evidente tanto a nivel conductual como a nivel de plasticidad cerebral. Además, estos cambios son observables no sólo a corto plazo (una semana después), sino también a largo plazo (35 días después).

Los pacientes de EM entrenados de forma intensiva en memoria de trabajo durante 4 días consecutivos presentaron un rendimiento conductual superior en comparación a los pacientes no entrenados. Esta mejor ejecución se reflejó en un mayor porcentaje de aciertos y un menor TR durante la realización de la tarea nback adaptada a estudios de RMf. Además, cabe destacar que estos cambios conductuales se evidenciaron tanto en la condición 2-back como en la 3-back (mayor carga de memoria de trabajo).

A nivel cerebral, la eficacia del entrenamiento se tradujo en una reducción de la activación cerebral en el grupo de pacientes entrenados. Así pues, los pacientes no entrenados en la RMf post-tratamiento (+7 días), mostraron una mayor activación en el circuito fronto-parietal involucrado en la ejecución de la memoria de trabajo durante la realización de la condición 2-back. No se observaron diferencias en activación cerebral en la condición 3-back. Además, la disminución en activación cerebral correlacionó con un mayor porcentaje de aciertos y menores TR, especialmente en el grupo de pacientes entrenados. Como se puede observar en la Figura 2, los pacientes entrenados son más rápidos que los no entrenados, lo cual correlaciona con una menor activación en las áreas fronto-parietales en las que encontramos diferencias significativas entre grupos (giro precentral, frontal medial y giro angular). En el caso de los porcentajes de aciertos, podemos observar un patrón similar, pero en este caso la correlación se circunscribe al giro precentral, indicando que aquellos pacientes que activan en menor medida esta área frontal, presentan un mayor porcentaje de aciertos.

Es importante destacar, que estos resultados descritos en este estudio van en contra de los trabajos publicados hasta la fecha. Como hemos introducido anteriormente, la mayoría de los estudios previos describen una mayor activación cerebral en pacientes tras realizar un programa de rehabilitación cognitiva [3]. Sin embargo, nuestros resultados van a favor de la hipótesis de la eficiencia cerebral, la cual establece que aquellos sujetos que son más rápidos y eficaces realizando una tarea requieren menos recursos cerebrales (hipoactivación durante la realización de dicha tarea) para llevarla a cabo. Por el contrario, aquellos sujetos más lentos o menos efectivos durante la realización de la tarea requerirán una mayor activación cerebral (hiperactivación durante su realización) [9,10].

Por otra parte, es importante señalar que la diferencia en los resultados puede deberse a divergencias en la metodología utilizada. En este estudio el grupo de pacientes seleccionado es muy homogéneo (tanto del grupo entrenado como no entrenado). Asimismo, como se puede observar en la valoración neuropsicológica previa, ningún paciente reclutado presentaba deterioro cognitivo en el momento del estudio. Además, el entrenamiento cognitivo planteado se centra en una función cognitiva muy concreta, la memoria de trabajo, en lugar de rehabilitar diversas funciones cognitivas al mismo tiempo. El hecho de haber focalizado el entrenamiento cognitivo en esta función en concreto se debe a que la memoria de trabajo es una función cognitiva “central” e importante para el desempeño de otras funciones cognitivas, como las ejecutivas o la velocidad del procesamiento de la información. Así pues, como hemos descrito anteriormente, como resultado del entrenamiento cognitivo planteado observamos que los pacientes entrenados mejoran en TR o lo que es lo mismo, en velocidad del procesamiento y respuesta a un estímulo diana. Este aspecto es conveniente recalcarlo, ya que el enlentecimiento de la velocidad del procesamiento de la información (y de forma secundaria la memoria de trabajo) es de los problemas más destacados del perfil de alteración cognitiva de los pacientes de EM [11].

Como conclusión, observamos que los pacientes de EM muestran una mayor eficiencia cerebral (menos activación para realizar la tarea nback) y también mayor eficiencia cognitiva (son más rápidos y eficaces) realizando la tarea nback tras el entrenamiento cognitivo. Además, estos resultados se mantienen a largo plazo (35 días después), pese a que en el seguimiento se perdió gran parte de la muestra reclutada en el estudio inicial. Por lo tanto, los resultados de la valoración del seguimiento deben ser considerados como preliminares.

Para finalizar, consideramos necesario analizar, en futuros estudios, las ventajas de realizar un entrenamiento cognitivo focalizado en funciones cognitivas “centrales” y necesarias para el rendimiento cognitivo de otras funciones cognitivas, como es el caso de la memoria de trabajo. Igualmente, es necesario comparar la eficacia de este entrenamiento cognitivo en memoria de trabajo entre distintos grupos de pacientes de EM, con el fin de estudiar si su eficacia es generalizable a todo tipo de pacientes, y determinara cuáles pueden ser las variables indicadoras y discriminantes en la eficacia de un entrenamiento cognitivo en esta población clínica (por ejemplo, edad del paciente, años de evolución de la enfermedad, grado de atrofia o reserva cognitiva).

6. Referencias

1. Forn C, Barros-Loscertales A, Escudero J, Benlloch V, Campos S, Antònia Parcet M, et al. Compensatory activations in patients with multiple sclerosis during preserved performance on the

- auditory N-back task. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2007 May [cited 2018 Mar 27];28(5):424–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16944483>
2. Campbell J, Langdon D, Cercignani M, Rashid W. A Randomised Controlled Trial of Efficacy of Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Cognitive, Behavioural, and MRI Study. *Neural Plast* [Internet]. 2016 [cited 2018 Mar 27];2016:1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28116167>
 3. Mitolo M, Venneri A, Wilkinson ID, Sharrack B. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review. *J Neurol Sci* [Internet]. 2015 Jul 15 [cited 2018 Mar 27];354(1–2):1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25998261>
 4. D'Esposito M, Chen AJ-W. Neural mechanisms of prefrontal cortical function: implications for cognitive rehabilitation. *Prog Brain Res* [Internet]. 2006 [cited 2018 Mar 27];157:123–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167906>
 5. Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, Sandoval G, Cáceres F, Garcea O, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Mult Scler* [Internet]. 2006 Apr 2 [cited 2018 Mar 27];12(2):187–95. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1191/1352458506ms1258oa>
 6. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale III. Madrid, Spain: TEA; 2001.
 7. Sanz J, Vazquez C. Fiabilidad, validez y datos normativos del Inventario para la Depresión de Beck. Vol. 10, *Psicothema*. 1998. 303-318 p.
 8. Jaeggi SM, Buschkuhl M, Jonides J, Perrig WJ. Improving fluid intelligence with training on working memory. [cited 2018 Apr 5]; Available from: <http://www.pnas.org/content/pnas/105/19/6829.full.pdf>
 9. Fittipaldi-Márquez MS, Cruz-Gómez AJ, Sanchis-Segura C, Belenguer A, Ávila C, Forn C. Exploring Neural Efficiency in Multiple Sclerosis Patients during the Symbol Digit Modalities Test: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Neurodegener Dis* [Internet]. 2017 [cited 2018 Mar 27];17(4–5):199–207. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/460252>
 10. Dunst B, Benedek M, Jauk E, Bergner S, Koschutnig K, Sommer M, et al. Neural efficiency as a function of task demands. *Intelligence* [Internet]. 2014 Jan [cited 2018 Apr 5];42(100):22–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24489416>
 11. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2018 Mar 27];7(12):1139–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007738>

Trabajo seleccionado por su calidad científica: X Congreso Nacional de Neuropsicología. Federación de Asociaciones de Neuropsicología Españolas (FANPSE). Valencia. España. 2018.