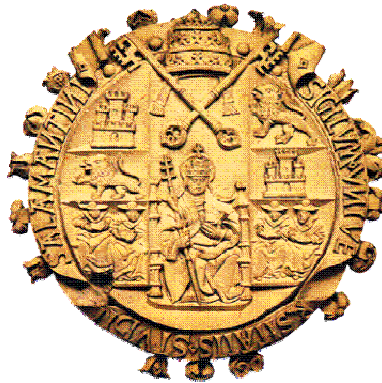


VNiVERSiDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA BÁSICA,

PSICOBIOLOGÍA Y METODOLOGÍA



PROGRAMA DE DOCTORADO “NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA”

TESIS DOCTORAL

*Estudio correlacional de las variables clínicas y demográficas, y
el rendimiento en los tests de función ejecutiva en una muestra
de esclerosis múltiple*

AUTORA:

ELENA FERNÁNDEZ LOBATO

DIRECTORES:

MANUEL A. FRANCO MARTÍN

MARÍA VICTORIA PEREA BARTOLOMÉ

Salamanca, 2009

D. MANUEL A. FRANCO MARTÍN, Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Psiquiatría. Doctor en Psicología. Profesor Asociado. Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamientos Psicológicos. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca. Jefe del Servicio de Psiquiatría. Complejo Asistencial de Zamora. Sacyl.

y

Dña. MARÍA VICTORIA PEREA BARTOLOMÉ, Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Neurología. Profesora Titular de Universidad. Área de Psicobiología. Departamento de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca.

CERTIFICAN:

Que el trabajo presentado por Dña. ELENA FERNÁNDEZ LOBATO, titulado *“Estudio correlacional de las variables clínicas y demográficas, y el rendimiento en los tests de función ejecutiva en una muestra de esclerosis múltiple”*, reúne los criterios necesarios para ser presentado como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado “Neuropsicología Clínica” de la Universidad de Salamanca.

Salamanca, Enero 2009

Fdo.: MANUEL A. FRANCO MARTÍN

Fdo.: M^a VICTORIA PEREA BARTOLOMÉ

“Estudio correlacional de las variables clínicas y demográficas, y el rendimiento en los tests de función ejecutiva en una muestra de esclerosis múltiple”

Salamanca, Enero 2009

Fdo.: ELENA FERNÁNDEZ LOBATO

Agradecimientos:

Esta tesis doctoral, ha necesitado de mucho esfuerzo, dedicación y motivación por parte de la autora y sus directores, pero no hubiese sido posible su realización sin la colaboración desinteresada de todas y cada una de las personas que a continuación se citan, muchas de las cuales han sido un apoyo fundamental en momentos difíciles. Por este motivo quiero expresar mi agradecimiento:

En primer lugar, a mis directores, el Dr. Manuel Franco Martín y la Dra. María Victoria Perea Bartolomé, por la dirección de esta tesis doctoral en la que han aportado sus conocimientos, su profesionalidad y su amplia experiencia, y por darme la oportunidad de acercarme al mundo de la Neuropsicología desde la clínica y la investigación.

Al Dr. Vicente Merino Barragán, por su implicación tan directa, por sus consejos y orientaciones, por la motivación y constante estímulo que me ha transmitido, y por todo lo que he aprendido a su lado en estos años que ha durado la investigación.

A la Dra. Valentina Ladera Fernández, por la ayuda prestada durante el transcurso de esta tesis doctoral, por su paciencia, dedicación y disponibilidad para resolver cualquier duda o problema que haya surgido durante la realización de este trabajo.

Al Dr. Juan José Ruiz Ezquerro, por su colaboración, sugerencias, disponibilidad y dedicación para valorar a todos y cada uno de los afectados que han participado en el estudio.

Al Dr. Justino Gómez Nieto, por su cooperación, interés y disposición a colaborar en esta investigación.

A la Asociación de EM de Zamora, AZDEM, y a todos los afectados de Salamanca y Zamora que se prestaron voluntarios para participar activamente en este trabajo y que en realidad son los verdaderos protagonistas.

Al igual que a todas aquellas personas de Salamanca y Zamora que se prestaron voluntarias de forma desinteresada a participar en el estudio.

A mi compañera y amiga, M^a José Viñas Rodríguez, y a todos mis compañeros de doctorado y de la Unidad de Neuropsicología del Servicio de Psiquiatría del Complejo Asistencial de Zamora, por el interés, apoyo, sugerencias y ayuda mostrada durante todos los años que ha durado el programa de doctorado.

A mi familia, por su paciencia, cariño, confianza y apoyo incondicional en todo momento.

A Nieves, por su colaboración, interés y preocupación altruista.

Y por último, a mis amigas, amigos y conocidos que se han interesado, y que han seguido toda la realización de este trabajo, por las palabras de fuerza y ánimo que me han transmitido.

Para todos ellos, mi más sincero agradecimiento.

Í N D I C E

Í N D I C E

INTRODUCCIÓN	1
1.- LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM)	9
1.1.- DEFINICIÓN	11
1.2.- HISTOPATOLOGÍA	13
1.3.- EPIDEMIOLOGÍA	14
1.3.1.- Factores geográficos	14
1.3.2.- Efecto de las migraciones	21
1.3.3.- Factores raciales	23
1.3.4.- Sexo y Edad	23
1.4.- ETIOPATOGENIA	24
1.4.1.- Factores ambientales	24
1.4.2.- Predisposición genética	25
1.4.3.- Sistema inmunológico	27
1.4.4.- Factores asociados con el comienzo de la enfermedad o de los brotes..	29
1.5.- FISIOPATOLOGÍA	31
1.6.- CUADRO CLÍNICO	33
1.6.1.- Síntomas y signos de comienzo	33
1.6.2.- Síntomas y signos en el curso de la enfermedad	34
1.7.- CURSO CLÍNICO	38
1.8.- FORMAS DE EVOLUCIÓN CLÍNICA	41
1.8.1.- Esclerosis múltiple con recaídas y remisiones (EMRR)	42
1.8.2.- Esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP)	42
1.8.3.- Esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS)	43
1.8.4.- Esclerosis múltiple progresiva recidivante (EMPR)	44
1.8.5.- Síndrome clínico desmielinizante aislado (SCA)	44
1.8.6.- Esclerosis múltiple benigna	44
1.8.7.- Esclerosis múltiple maligna	45

3.3.- BASES NEUROANATÓMICAS Y NEUROFISIOLÓGICAS DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA	136
3.4.- PSICOPATOLOGÍA DEL CÓRTEX PREFRONTAL: SÍNDROME DISEJECUTIVO	139
3.5.- FUNCIÓN EJECUTIVA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	144
4.- EVALUACION EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	149
4.1.- EVALUACIÓN DEL DETERIORO NEUROLÓGICO, DISCAPACIDAD Y MINUSVALÍA	151
4.1.1.- Escalas que miden el daño o deterioro neurológico	153
4.1.2.- Escalas de discapacidad	157
4.1.3.- Escalas de minusvalía	158
4.1.4.- Escalas que miden aspectos concretos de la función neurológica ...	162
4.1.5.- Escalas de calidad de vida	166
4.2.- EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA	170
4.3.- EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	173
4.3.1.- Pruebas de evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple ...	174
4.3.2.- Factores que influyen en el rendimiento de las pruebas neuropsicológicas	183
4.4.- EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA	186
5.- OBJETIVOS E HIPÓTESIS	193
6.- METODOLOGÍA	201
6.1.- DISEÑO	203
6.2.- MUESTRA	203
6.3.- DESCRIPCIÓN DE LOS INSTRUMENTOS	220
6.3.1.- Tests de rastreo cognitivo	220
6.3.1.1.- <i>Mini Mental State Examination (MMSE)</i>	220

6.3.1.2.- <i>Short Test of Mental Status (Short Test)</i>	222
6.3.2.- Escala de inteligencia	223
6.3.2.1.- <i>Escala de Inteligencia de Wechsler (WAIS-III)</i>	223
6.3.3.- Tests de función ejecutiva	229
6.3.3.1.- <i>Trail Making Test (TMT)</i>	229
6.3.3.2.- <i>Stroop. Test de colores y palabras</i>	231
6.3.3.3.- <i>Test de Clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST)</i>	233
6.3.3.4.- <i>Evaluación conductual del síndrome disejecutivo (BADS)</i> ..	236
6.3.3.5.- <i>Torre de Hanoi</i>	243
6.3.3.6.- <i>Fluencia verbal fonológica (TFV_F)</i>	244
6.3.3.7.- <i>Fluencia verbal semántica (TFV_S)</i>	245
6.3.3.8.- <i>Tarea de fluencia de acciones (TFA)</i>	247
6.3.4.- Escala de depresión	250
6.3.4.1.- <i>Inventario de Depresión de Beck (BDI)</i>	250
6.3.5.- Escala de deterioro neurológico	253
6.3.5.1.- <i>Expanded Disability Status Scale (EDSS)</i>	253
6.3.6.- Escalas de independencia funcional para las actividades de la vida diaria	256
6.3.6.1.- <i>Índice de Barthel (IB)</i>	256
6.3.6.2.- <i>Índice de Lawton y Brody (IL)</i>	258
6.4.- PROCEDIMIENTO	260
6.5.- ANÁLISIS DE DATOS	262
7.- RESULTADOS	267
7.1.- RENDIMIENTOS NEUROPSICOLÓGICOS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y COMPARACIÓN CON EL GRUPO CONTROL	267
7.1.1.- Tests de rastreo cognitivo	267
7.1.2.- Escala de inteligencia	274
7.1.3.- Tests de función ejecutiva	280
7.2.- RENDIMIENTO DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA Y VARIABLES CLÍNICAS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	289

7.2.1.- Rendimiento de la función ejecutiva en esclerosis múltiple en comparación con el grupo control	290
7.2.2.- Rendimiento de la función ejecutiva y curso clínico de la esclerosis múltiple	293
7.2.3.- Rendimiento de la función ejecutiva y tiempo de evolución de la esclerosis múltiple	295
7.2.4.- Rendimiento de la función ejecutiva y número de brotes en esclerosis múltiple	297
7.2.5.- Rendimiento de la función ejecutiva y grado de deterioro neurológico en esclerosis múltiple	299
8.- DISCUSIÓN	301
9.- CONCLUSIONES	331
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	337
ANEXOS	413

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La Neurociencia cognitiva, procedente de la combinación de disciplinas como la Psicología cognitiva y la Neurociencia, tiene mucho que aportar al campo de la investigación de las enfermedades degenerativas (Spilich, Mubrin, & Janculjak, 2002). Gracias a ella se pueden “*entender las bases biológicas de la conciencia y de los procesos mentales por los que percibimos, actuamos, aprendemos y recordamos*” (p. 5) (Kandel, Schwartz, & Jessell, 1997), y en este caso, como la alteración de la respuesta autoinmunitaria del organismo que degenera y desmieliniza las fibras nerviosas, altera estos procesos mentales.

Al comenzar este estudio sobre esclerosis múltiple (EM), se han encontrado muchas cuestiones a las que todavía no se puede dar una respuesta firme sobre esta enfermedad que afecta al sistema nervioso central (SNC), y más frecuentemente a la región periventricular (Sanz de la Torre & Pérez-Ríos, 2000). Su etiología hoy todavía es un enigma de la que solo podemos basarnos en suposiciones, y que afecta a adultos jóvenes, más mujeres que hombres, de entre 20 y 40 años, según la información de la Federación Internacional de EM (*MSIF, del inglés Multiple Sclerosis International Federation*) (2008). Esta enfermedad cuyo curso clínico puede ser progresivo o fluctuante, provoca mucha incertidumbre ya que se manifiesta de manera imprevisible mediante brotes, variando los síntomas y su intensidad de una persona a otra, y dentro de la misma persona a lo largo del tiempo. En la actualidad se sigue sin encontrar un tratamiento curativo, aunque muchos de los síntomas ya pueden tratarse y controlarse con éxito, por eso es importante empezar con el tratamiento en una etapa temprana de la enfermedad para así frenar la degeneración (MSIF, 2008).

Aunque en el siglo pasado ya encontramos referencias de la existencia de un deterioro en las funciones superiores en pacientes con EM, y a partir de la década de los 80 se ha visto un progreso en el conocimiento de las alteraciones neuropsicológicas que esta enfermedad provoca (Barroso, Nieto, Olivares, Wollmann, & Hernandez, 2000), la realidad es que las funciones intelectivas no se han estudiado lo suficiente hasta la

actualidad (Landete & Casanova, 2001). De hecho, el principal instrumento para evaluar a los pacientes de EM continua siendo la *Escala de Incapacidad Ampliada de Kurtzke (EDSS, del inglés Expanded Disability Status Scale)* (Kurtzke, 1983), que valora 8 sistemas funcionales del paciente entre los cuales hay uno que se refiere a las capacidades cognitivas pero de una forma muy general.

Hasta hace pocos años, los estudios realizados de EM, solían pasar por alto los déficits cognitivos o atribuirlos a otros problemas como la depresión u otras formas de alteración emocional (Lincoln et al., 2002). En la actualidad, además de la discapacidad física, la disfunción cognitiva es uno de los síntomas de mayor relevancia en la EM, ya que afecta a un 50% de los pacientes, pudiendo llegar a un 64% a lo largo de la evolución de la enfermedad en fases muy precoces de la misma (Fischer et al., 2000). Los déficits más frecuentes aparecen en la atención, memoria, funciones visuoespaciales, funciones prefrontales (Izquierdo & Ruiz-Peña, 2003), velocidad de procesamiento de la información (Santiago, Guàrdia, & Arbizu, 2006) y en el lenguaje (Drake, Allegri, & Carra, 2002).

En la actualidad, la corteza prefrontal es considerada una de las más importantes áreas de investigación en el campo de las neurociencias por el papel que desempeña en la conducta humana y más concretamente en las funciones ejecutivas (Tirapu-Ustárroz, Muñoz-Céspedes, & Pelegrín-Valero, 2002). El concepto de funciones ejecutivas hace referencia al control de la cognición y a la regulación de la conducta mediante distintos procesos cognitivos relacionados entre sí (Tirapu-Ustárroz et al., 2002).

El deterioro cognitivo de las funciones superiores en pacientes de EM se está convirtiendo en un tema de interés para los profesionales de la salud, ya que esta enfermedad afecta a la calidad de vida de personas jóvenes, involucrando no solo aspectos tan importantes como el estado emocional, el trabajo o las relaciones interpersonales (de Castro, Aranguren, Arteche, & Otano, 2002), sino que también repercute en las actividades de la vida diaria (AVD) de los pacientes y sus familiares (Arnett & Forn, 2007), constituyendo junto con la discapacidad neurológica, el principal

determinante del handicap de estas personas (Amato, Ponziani, Siracusa, & Sorbi, 2001). Las alteraciones en el funcionamiento ejecutivo implican un deterioro del pensamiento abstracto, de la capacidad de iniciar, planificar, secuenciar, autocorregir y ejecutar una actividad, y mantener la atención sobre ella. Las personas con estos trastornos tienen problemas ante situaciones nuevas que requieren comprensión y entendimiento de nueva información, se ve alterada la capacidad de juicio y la flexibilidad del uso de conceptos, y deteriorada su capacidad para resolver problemas (Rosselli, 1999 citada en www.biopsicología.net/fichas/page_5423.html).

No todos los pacientes con afectación de las funciones ejecutivas presentan el mismo patrón de síntomas, ya que depende de la ubicación, el lado, el tamaño y la antigüedad de la lesión. También influyen otros factores como la edad y la personalidad previa que tuviera la persona antes de la enfermedad. Estas alteraciones se verán reflejadas en las baterías neuropsicológicas que evalúan la función ejecutiva, técnicas de evaluación, como ya se verá, que han supuesto un proceso complejo de desarrollar dada la dificultad que se plantea a la hora de definir esta función del cortex prefrontal (Gómez-Beldarraín, 2005). Como diría Pineda (2000), *“la función ejecutiva sería una serie de factores organizadores y ordenadores subyacentes a todas las demás actividades cognitivas”*(p. 764).

A pesar de la relevancia del tema, son muy pocos los estudios realizados para ver la influencia de la EM sobre la función ejecutiva. Nuestro particular interés por esta patología, nos ha llevado a la realización de este trabajo de investigación, que tiene como objetivo ampliar los conocimientos sobre el perfil neuropsicológico de estos pacientes, para lo cual este estudio se centra en profundizar en una de las funciones clave para el desempeño de la conducta humana, la función ejecutiva. Desde este abordaje, nos surgen dos cuestiones, ¿cuáles son los principales déficits ejecutivos que tienen estos pacientes? y ¿estos déficits tienen alguna relación con las variables clínicas asociadas a la enfermedad?. Se pretende dar respuesta a estas cuestiones mediante la aplicación de una evaluación neuropsicológica, amplia y exhaustiva, a pacientes que

presentan síntomas de EM, debido a que es difícil conocer el estado cognitivo de una persona solo con una entrevista o exploración rutinaria.

Para la práctica clínica, el tener más conocimientos sobre las características del perfil cognitivo de los pacientes con EM, permite a los profesionales hacer un seguimiento de la evolución de la enfermedad, y establecer las estrategias terapéuticas y de orientación necesarias para un tratamiento global a largo plazo, encaminadas a paliar las posibles interferencias que dichas alteraciones provocan en el estado emocional, social y laboral, mejorando así la calidad de vida, tanto de pacientes como de familiares involucrados en esta patología.

La presente investigación se divide en 9 capítulos:

En el capítulo 1 se explican los aspectos relacionados con la EM: definición, histopatología, epidemiología, etiopatogenia, fisiopatología, cuadro clínico, curso clínico, formas de evolución clínica, diagnóstico y tratamientos.

En el capítulo 2 se abordan los antecedentes históricos y la situación actual del tema, el grado de correlación que hay entre el deterioro cognitivo y las variables demográficas y clínicas de la enfermedad, y las alteraciones observadas con técnicas de neuroimagen. Además se dedica un apartado para hablar de la plasticidad cerebral y explicar las consecuencias del proceso de reorganización cortical. En este capítulo también se analizan las posibles alteraciones cognitivas que pueden aparecer en la EM: atención, velocidad de procesamiento de la información, memoria y aprendizaje, lenguaje, capacidad visuoespacial y visuoperceptiva, y otras funciones cognitivas.

En el capítulo 3, función ejecutiva y EM, se hace una revisión de la evolución del concepto de función ejecutiva hasta nuestros días, exponiendo las distintas aportaciones que han hecho los autores a lo largo de la historia, así como los distintos modelos de funcionamiento ejecutivo, bases neuroanatómicas y neurofisiológicas, psicopatología del cortex prefrontal, y la influencia de la EM en la función ejecutiva.

En el capítulo 4 se analiza la importancia de la evaluación integrada en el estudio de la EM. Se presenta la evaluación neurológica, la evaluación psiquiátrica y la evaluación neuropsicológica general y específica de la función ejecutiva. Se exponen las distintas baterías neuropsicológicas empleadas como instrumentos de evaluación para valorar los déficits cognitivos y específicos de la función ejecutiva, junto con las pruebas que las componen.

En el capítulo 5 se presentan los objetivos y las hipótesis que se han planteado para este estudio.

En el capítulo 6 se explica la metodología empleada: el diseño del estudio, la descripción de la muestra, los instrumentos utilizados en la evaluación neuropsicológica, el procedimiento seguido para llevar a cabo la investigación y el análisis de datos empleado.

En el capítulo 7 se exponen los resultados obtenidos tras los análisis estadísticos.

En el capítulo 8 se discuten los resultados obtenidos comparándolos con otros estudios realizados en este campo.

Las conclusiones extraídas de este trabajo se exponen en el capítulo 9.

Y para finalizar, hay una sección dedicada a las referencias bibliográficas con todas las fuentes documentales empleadas en esta investigación, junto con un apartado de anexos que amplian la información de la tesis.

1.- LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1.- LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1.1.- DEFINICIÓN

A mediados del siglo XIX, dos médicos europeos, Carswell (1838) y Cruveilhier (1841), realizaron las primeras descripciones de las lesiones anatomopatológicas en la EM. En 1849, en Alemania, Frerichs correlacionó las lesiones patológicas con los hallazgos clínicos, publicando un contenido similar a los conceptos actuales de la EM. Frerichs exponía que era una enfermedad que se solía dar en personas jóvenes, con una progresión lenta, afectando primariamente a un lado del cuerpo y presentando posibles recurrencias (Compston, 1999). Pero no es hasta 1868 cuando Charcot hace las primeras descripciones clínicas y anatómicas detalladas de la enfermedad.

Respeto al origen del concepto, los autores ingleses utilizan el término ‘esclerosis diseminada’ por estar las lesiones dispersas en el espacio y en el tiempo. Posteriormente, los autores norteamericanos la han denominado ‘esclerosis múltiple’, término más utilizado actualmente, cuyo significado literal es ‘episodios que se repiten varias veces’(Carswell, 1838; Charcot, 1868; Cruveilhier, 1841). Según la MSIF (2008), el término ‘esclerosis’ procedente del griego, significa cicatrizado o endurecimiento, lo que se conoce como placas o lesiones, de ahí que también se utilice en la literatura francesa el concepto de ‘esclerosis en placas’, introducido por Vulpian en 1866. Hasta hace relativamente poco, este era el concepto que se usaba también en España (García, 2004). Mientras, el término ‘múltiple’ viene motivado porque son numerosas las áreas afectadas del cerebro y la médula espinal (Carswell, 1838; Charcot, 1868; Cruveilhier, 1841).

A lo largo de la historia, se han establecido escalas de discapacidad para hacer un seguimiento de la EM, siendo Kurtzke en 1955 el primero en desarrollar la *Disability Status Scale (DSS)*, escala para definir el estado de discapacidad física en EM. En 1984, para poder unificar criterios, la Federación Internacional de Sociedades de EM (*IFMSS*,

del inglés International Federation of Multiple Sclerosis Societies) publicó la *Minimal record of Disability in MS (MRDMS)*, un manual para registro de la discapacidad en EM.

Las técnicas de neuroimagen han sido otro de los grandes avances para la investigación, sobre todo la introducción de la resonancia magnética (RM) en el diagnóstico de la enfermedad (García, 2004).

A finales del siglo XX y principios del XXI se ha empezado a disponer de nuevos tratamientos para la EM. La forma remitente-recidivante (RR) se ha definido en el paradigma de ‘tratar temprano y tratar agresivamente’ para modificar la evolución de la enfermedad y evitar así que pasara a la forma progresiva secundaria (PS) (Rivera, 2001b). En la década de los 70 se empiezan a utilizar hormonas adenocorticotrópicas (ACTH), en 1980 se utilizan los corticosteroides como tratamiento para las recaídas y ya a partir de 1993 se empiezan a usar los fármacos inmunomoduladores (interferones – IFN- y acetato de glatiramero) (Moreira et al., 2002).

Después de este breve recorrido histórico sobre la evolución del concepto y sus avances, queda definir la EM a modo de introducción para ampliar posteriormente cada uno de los aspectos de esta enfermedad en sucesivos apartados. Según la MSIF (2008), la EM es una enfermedad degenerativa, inflamatoria y desmielinizante que afecta al SNC. Su causa exacta se desconoce, pero se cree que la influencia de un factor ambiental, probablemente de carácter vírico, sobre una persona joven con predisposición genética a la enfermedad, sea la que provoque una respuesta anormal del sistema inmunitario. Se manifiesta con la destrucción de forma no sistematizada de la mielina que recubre las fibras nerviosas, lo que produciría un defecto en la conducción de los impulsos nerviosos. Las placas que se forman son múltiples y de dimensiones diferentes.

1.2.- HISTOPATOLOGÍA

Los axones de las células nerviosas del cerebro y la médula espinal están envueltos por una cubierta llamada mielina. Los oligodendrocitos son células gliales especializadas que constituyen las vainas de mielina. Cada uno de ellos enrolla su citoplasma formando capas concéntricas alrededor de uno o varios axones (Cambier, Masson, & Dehen, 2000). Esta cubierta aislante y protectora que facilita la transmisión del impulso nervioso, está formada por dos capas bimoleculares de lípidos separados por una de proteínas, compuesta por la proteína básica de mielina (PBM), la proteína proteolipídica (PPL), la glicoproteína mielínica de los oligodendrocitos (GMO) y la glicoproteína asociada a la mielina (GAM). Aproximadamente el 60-80% de las proteínas mielínicas lo constituyen la PBM y la PPL, el 1% la GAM y el 0,1% la GMO (Kuhlmann & Bruck, 2000).

Según Cambier et al. (2000) *“La EM se caracteriza por una destrucción selectiva de las vainas de mielina”* (p. 300) en las distintas zonas del SNC. Las placas que se forman en el encéfalo son más frecuentes en las regiones periventriculares, en el tronco cerebral, en las circunvoluciones del cerebelo y en las vías ópticas. Y en la médula espinal se forman en los cordones posteriores o en los fascículos anterolaterales. Mientras que los nervios periféricos, la corteza cerebral, y la sustancia gris del tronco cerebral y de la médula, quedan intactos.

Cada foco de desmielinización axonal evoluciona de forma independiente, adquiriendo las vainas de mielina un aspecto hinchado y monoliforme (Cambier et al., 2000). Puede ir desde una desmielinización con conservación de los oligodendrocitos, hasta una pérdida completa de los mismos junto con gliosis cicatricial intensa (Martino, Furlan, & Poliani, 2000). Normalmente los oligodendrocitos se encuentran morfológicamente conservados en las placas de desmielinización, manteniendo así la capacidad de diferenciación y remielinización (Lucchinetti, Bruck, Rodriguez, & Lassmann, 1996).

La evolución de la lesión es en dos etapas: una primera de desmielinización, que podría ser en parte o totalmente reversible, y otra más tardía de esclerosis irreversible (Cambier et al., 2000).

La reacción inflamatoria puede producir lesiones agudas y crónicas según la fase de la enfermedad. Las lesiones agudas presentan bordes mal definidos y se caracterizan por un infiltrado inflamatorio de linfocitos T, linfocitos B y macrófagos en los que aparecen restos de mielina en distintas fases de digestión. Hay una degradación de las vainas de mielina con pérdida de oligodendrocitos, degradación axonal y posterior proliferación de astrocitos. En las lesiones crónicas se da poca actividad inflamatoria. Se caracteriza por una pérdida de vainas de mielina y de oligodendrocitos con una degeneración de axones y formación de redes astrocitarias (gliosis) (Fernández, 2000b).

1.3.- EPIDEMIOLOGÍA

Los distintos estudios de epidemiología realizados mediante el análisis de la tasa de prevalencia, incidencia y mortalidad en la EM, han establecido distintas frecuencias. Según la MSIF (2008), aproximadamente 2.500.000 de personas padecen EM en todo el mundo, de las cuales 45.000 son de España. Como se ha expuesto a continuación, esta prevalencia no es igual en todas las zonas geográficas, ni se da en todas las razas, ni a todas las edades, ni se da con la misma frecuencia en hombres que en mujeres.

1.3.1.- Factores geográficos

Estudios epidemiológicos han demostrado una distribución geográfica irregular a lo largo de todo el mundo con respecto a la prevalencia de la enfermedad. A partir de unos 300 estudios de epidemiología descriptiva, Kurtzke elaboró un modelo de distribución geográfica de la EM, en el cual, las zonas de alto riesgo en relación con la prevalencia (mayor de 30 casos por cada 100.000 habitantes) eran EE.UU., Canadá, el

norte de Europa, Australia y Nueva Zelanda. Las zonas de riesgo medio (5-29 casos por cada 100.000 habitantes) eran el sureste de EE.UU., zona meridional de Australia y sur de Europa. Las zonas de bajo riesgo (menos de 5 casos por cada 100.000 habitantes) correspondían a Asia, América latina, África, y regiones próximas al ecuador (Kurtzke, 1985).

Este modelo guardaba relación con la latitud respecto al ecuador, situándose las mayores frecuencias entre los 40° y 60° de latitud norte y sur (Kurtzke, 1980a). Pero el aumento de la prevalencia en los distintos países hizo reconsiderarse estas tasas, y se redefinieron las zonas de riesgo considerándose las zonas de riesgo alto (más de 100 casos por cada 100.000 habitantes), las zonas de riesgo medio (50-100 casos por cada 100.000 habitantes) y las zonas de riesgo bajo (menos de 50 casos por cada 100.000 habitantes) (ver figura 1.1).

No obstante existen importantes excepciones (Hernández, 2000). No hay muchos datos epidemiológicos referentes a los países del Caribe y América Central, y solo son pertenecientes a Cuba, indicando una prevalencia entre 5-10 casos, a México observándose una prevalencia entre 1,2-12 casos (Cabrera-Gómez et al., 2000; de la Maza, García, Bernal, & Fuentes, 2000), y a la Isla de Martinica, con 17 casos de prevalencia (Cabre & Smadja, 2000). En estos datos un factor a tener en cuenta es el elevado índice de mezcla interracial que hay en estos países (Fernández & Fernández, 2000a).

En América del Sur, los cuatro estudios realizados en Brasil, Uruguay y Argentina aunque todavía están en fase de evaluación, demuestran una tasa de prevalencia entre 4 y 20 casos, con un gradiente que disminuye en relación con la distancia al Ecuador, pero no tan acusado como en zonas del hemisferio sur como Australia (Oehninger, Rega, & Ketzoian, 2000).

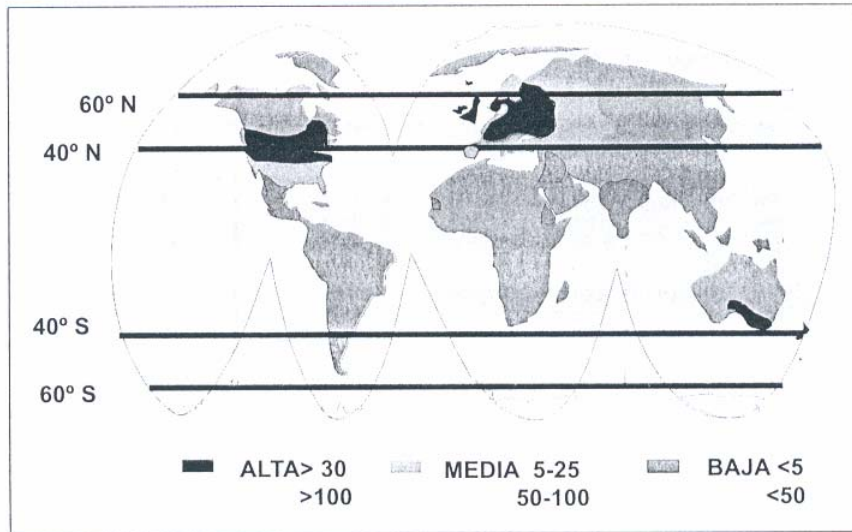


Figura 1.1. Distribución geográfica de la EM (Fernández et al., 2000a).

En Europa el índice de prevalencia es alto, 100-150 casos en el Reino Unido y países escandinavos, lo mismo que en EE.UU. y Canadá, a diferencia de África y Asia en las que el índice de prevalencia es muy bajo y las características clínicas que presenta la enfermedad son específicos. Esto puede ser debido a los factores raciales de resistencia (Fernández et al., 2000a) (ver figura 1.2).

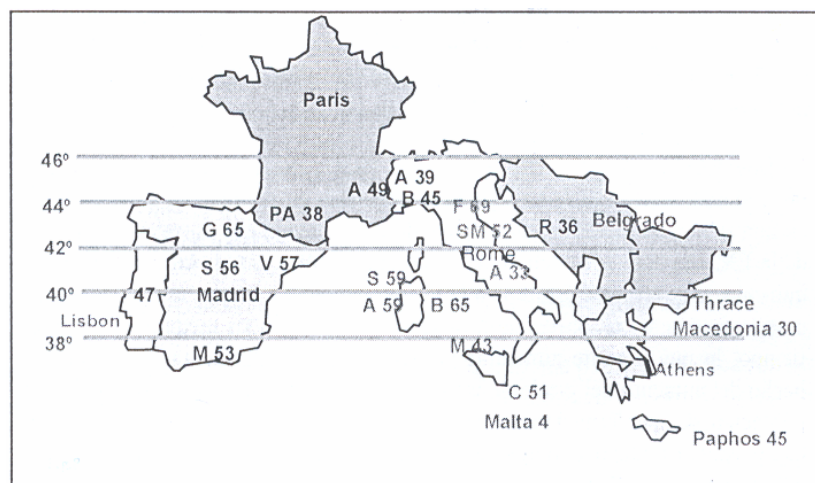


Figura 1.2. Tasas de prevalencia en los países mediterráneos (Fernández et al., 2000a).

El primer estudio realizado en España es el de Moya (Moya, Julián-Ramo, & Martínez-Fuertes, 1966). Estudios posteriores, de 1980 (ver Aladro et al., 2004), mostraron tasas de prevalencia muy bajas (25 casos por cada 100.000 habitantes). Estos estudios se basaron en los registros hospitalarios, se hicieron con poblaciones muy amplias, muy repartidas geográficamente y durante periodos muy cortos. Además se utilizaron criterios diagnósticos diferentes y se incluyeron categorías diagnósticas distintas, por lo que todos estos factores produjeron sesgos en los resultados que probablemente infravaloraban la frecuencia real de casos. En la década de los 90 empiezan a hacerse estudios sobre base poblacional con una metodología específica, para lo que se creó un protocolo epidemiológico actualizado, adaptado a cada país (Fernández, Casabona, & Dean, 1989) y validado (Bufill, Blesa, Gálan, & Dean, 1995; Fernández, Luque, San, Bravo, & Dean, 1994).

Hasta los primeros años de la década de los 90, España se encontraba como zona de riesgo bajo-medio con tasas de prevalencia de EM inferiores a 30 casos por cada 100.000 habitantes (Kurtzke, 1980a; 1980b). Los estudios de base poblacional publicados en los últimos 15 años (Aladro, Alemany, Pérez-Vieitez, & et al., 2005; Antigüedad & Mendibe, 2001; Benito-León et al., 1998; Bufill et al., 1995; Callén et al., 1999; Casquero, Villoslada, Montalban, & Torrent, 2001; Fernández et al., 1994; García-Gallego & Morera-Guitart, 2002; Hernández, 2002; Mallada-Frechin et al., 2000a; Modrego Pardo, Latorre, López, & Errea, 1997; Pina, Ara, Modrego, Morales, & Capablo, 1998; Ruíz-Ezquerro, López-García, Campos-Blanco, Gómez-Sánchez, & Martín-Prieto, 2000; Sempere, Claveria, Duarte, Coria, & Cabezas, 1995; Tola, Yugueros, Fernández-Buey, & Fernández-Herranz, 1999; Uria et al., 1997) (ver tablas 1.1 y 1.2), aunque no han permitido una buena comparación entre ellos debido a las diferencias metodológicas (poblaciones de estudio amplias, periodos de estudio cortos que no permiten detectar casos incipientes dado el retraso de esta enfermedad desde que se inicia hasta que se diagnostica, etc.) que probablemente han infravalorado la frecuencia de casos, sitúan a España (península e islas) en una zona de riesgo medio-

alto, con una prevalencia de EM de entre 60 y 80 casos por cada 100.000 habitantes, que no sigue un gradiente norte-sur y resulta bastante homogénea en todo el país (Aladro, Alemany, Conde, & Araña, 2004).

Tabla 1.1. Estudios de prevalencia de base poblacional (Aladro et al., 2004).

Área	Latitud norte	Autores	Fuentes investigadas	Período estudio	Población	Nº casos	Prevalencia (/100.000)	IC del 95%	Tasas ajustadas*	Criterios diagnósticos
Málaga	37°	(Fernández et al., 1994)	MF	1989-1992	34.014	19	53	32-82	59,8	Poser
Segovia	41°	(Sempere et al., 1995)	MF	1994	53.774	30	56	36-76	63,1	Poser
Osona (Cataluña)	41°	(Bufill et al., 1995)	MF	1990-1994	71.985	42	58	42,6-79,4	60,1	Poser
Gijón (Asturias)	43°	(Uria et al., 1997)	MF	1991-1995	33.775	22	65,1	37,9-92,3	58,9	Poser
Calatayud (Aragón)	41°	(Pina et al., 1998)	MF, no RM	1990-1996	58.591	34	58	39-78	60,8	Poser
Valladolid	41°	(Tola et al., 1999)	MF	1995-1997	92.632	54	58,3	43,7-75,7	54,8	Poser
Menorca (Baleares)	39°	(Casquero et al., 2001)	MF, no RM	1996	67.009	68,6	68,6	50,3-91,6	74,7	Poser
La Palma (Canarias)	28°	(Hernández, 2002)	MF	1995-1998	81.507	34	42	-	-	Poser
Las Palmas de Gran Canaria (Canarias)	28°	(Aladro et al., 2005)	MF	1998-2002	82.623	64	77,5	59,7-98,9	70,6	Poser

MF: múltiples fuentes; RM: archivos de resonancia magnética; IC: intervalo de confianza. *Tasas crudas ajustadas por edad a la población estándar europea.

Tabla 1.2. Estudios de prevalencia realizados en poblaciones de tamaño grande (Aladro et al., 2004).

Área	Latitud norte	Autores	Fuentes investigadas	Período estudio	Población	Nº de casos	Prevalencia (/100.000)	IC del 95%	Criterios diagnósticos
Teruel (Aragón)	39º	(Modrego Pardo et al., 1997)	MF, no MG ni RM	1994-1996	143.680	46	32	22,8-41,3	Poser
Costa de Ponent (Barcelona)	41º	(Callén et al., 1999)	Hospital	1997	1.053.715	508	48,2	-	Poser
Móstoles (Madrid)	40º	(Benito-León et al., 1998)	MF, no MG ni RM	1998	195.979	85	43,4	34,7-53,7	Poser
Alcoy (Alicante)	38º	(Mallada-Frechin et al., 2000a)	MF, no RM ni MP	1986-1998	130.786	54	41,2	31-53,6	Poser
Zamora	41º	(Ruíz-Ezquerro et al., 2000)	MF	1999	207.475	91	43,86	-	Poser*
Vizcaya	42º	(Antigüedad et al., 2001)	Hospital	1999	500.668	239	47,7	-	Poser
Marina Alta (Alicante)	38º	(García-Gallego et al., 2002)	Hospital, MG	2001	129.426	54	40,3	-	Poser*

MF: múltiples fuentes; MG: médicos generales; RM: archivos de resonancia magnética; MP: medicina privada. IC: intervalo de confianza. *Sólo se incluyeron casos con EM clínicamente

La EM al ser una enfermedad crónica, con poca prevalencia y con un diagnóstico que llega después de 2-3 años de haber iniciado los síntomas, necesita de

estudios de incidencia de por lo menos 10 años de duración. De los pocos trabajos españoles (Aladro et al., 2005; Antigüedad et al., 2001; Benito-León et al., 1998; Callén et al., 1999; Casquero et al., 2001; Hernández, 2002; Modrego Pardo et al., 1997; Pina et al., 1998; Sempere et al., 1995; Uria et al., 1997) que se han hecho debido a estos motivos, se estima un grado de incidencia de 2,2 a 4,1 casos por cada 100.000 habitantes/año (Aladro et al., 2004) (ver tabla 1.3).

Tabla 1.3. Estudios de incidencia (Aladro et al., 2004).

Área	Latitud norte	Autores	Fuentes investigadas	Período estudio	Población	Incidencia anual /100.000 hab.	IC del 95%	Criterios diagnósticos
Segovia	41°	(Sempere et al., 1995)	MF	1980-1993	53.774	3,2	2-4,6	Poser
Gijón (Asturias)	43°	(Uria et al., 1997)	MF	1987-1995	33.775	3,7	1,4-7	Poser
Teruel (Aragón)	39°	(Modrego Pardo et al., 1997)	MF, no MG ni RM	1991-1995	143.680	2,2	-	Poser
Calatayud (Aragón)	41°	(Pina et al., 1998)	MF, no RM	1980-1989	58.591	2,6	-	Poser
Móstoles (Madrid)	40°	(Benito-León et al., 1998)	MF, no MG ni RM	1994-1998	195.979	3,8	2,7-5,3	Poser
Costa de Ponent (Barcelona)	41°	(Callén et al., 1999)	Hospital	1988-1997	1.053.715	3,08	-	Poser
Alcoy (Alicante)	38°	(Mallada-Frechin et al., 2000b)	H, MG, MC	1986-1998	130.786	2,82	2-3,8	Poser
Menorca (Balears)	39°	(Casquero et al., 2001)	MF, no RM	1987-1996	67.009	3,4	2,2-5,3	Poser
Vizcaya	43°	(Antigüedad et al., 2001)	Hospital	1988-1997	500.668	2,76	-	Poser
La Palma (Canarias)	28°	(Hernández, 2002)	MF	1995-1998	81.507	2,25	-	Poser
Las Palmas de Gran Canarias (Canarias)	28°	(Aladro et al., 2005)	MF	1998-2002	82.623	4,1	2,4-6,6	Poser

La incidencia, la prevalencia y la duración de la enfermedad, no se modifican con el tiempo, por lo que las tasas de prevalencia deberían ser superiores a las que se muestran en los estudios publicados. Teniendo en cuenta que la EM tiene una media de duración de 30 años, se podrían esperar unas tasas de prevalencia de 66 a 120 casos por cada 100.000 habitantes, por lo que probablemente la frecuencia de la EM en España sea incluso superior a la encontrada (Aladro et al., 2004).

Dado que los estudios epidemiológicos sugieren un aumento real del número de casos de EM a nivel mundial, en lugares donde el sistema de asistencia sanitaria es adecuado, la idea de que el incremento es debido a las mejoras en las técnicas diagnósticas para detectar la enfermedad en su inicio, queda en segundo plano, lo que haría pensar en que la explicación está en las causas etiológicas de la enfermedad, hoy todavía inciertas (Hernández, 2000). En vista de los resultados serán necesarios más estudios de incidencia prospectivos para objetivar estos datos (Aladro et al., 2004).

Siguiendo con la distribución geográfica, la EM tiene más prevalencia en zonas de clima frío y desarrolladas económicamente (Hernández, 2000), además se ha comprobado la existencia de focos y epidemias de esta enfermedad (Kurtzke, 1995). De estos datos se puede sugerir la influencia de un factor ambiental, pero no es suficiente para explicar la desigual distribución de esta enfermedad en el mundo (Kurtzke, 1995; Hernández, 2000).

1.3.2.- Efecto de las migraciones

Debido a la alta prevalencia en los Países Escandinavos, Poser (1995) sugirió que la enfermedad pudo haber sido introducida en distintas zonas del mundo a través de los Vikingos y sus descendientes, hipótesis que favorece la existencia de un factor de susceptibilidad genética a la enfermedad (ver figura 1.3).

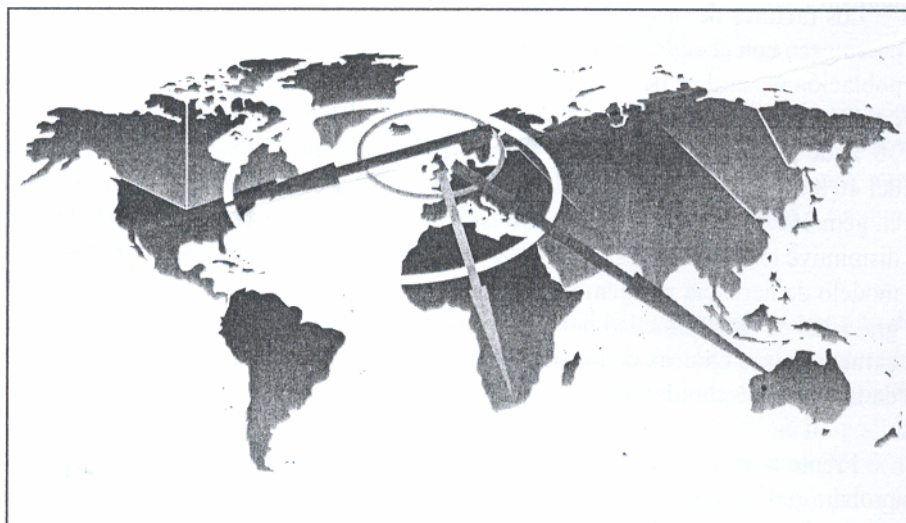


Figura 1.3. Los viajes vikingos (Poser, 1995).

Actualmente prevalece la idea de que la EM se adquiere en un periodo crítico antes de la pubertad, entre los 10-15 años de edad, con un mínimo de exposición de 2 años y un periodo de latencia de 18-19 años (Fernández et al., 2000a). Con lo que las personas que emigren de una zona de alta prevalencia a otra de baja antes de la pubertad, tienen el bajo riesgo del país de destino. Mientras que si lo hacen después de la pubertad, llevan el riesgo de padecer la enfermedad que tenían en su país. Y viceversa en el caso de pasar de una zona de baja a alta prevalencia (Kurtzke, 1985; Sadovnick & Ebers, 1993). Se ha demostrado que los hijos de emigrantes de la India, África y las Indias Occidentales tienen la misma tasa de prevalencia que en el Reino Unido, al igual que en los emigrantes de Israel.

Estos datos además de apoyar la hipótesis de un factor ambiental como causante de la EM (Fernández et al., 2000a), demuestran que son diferentes los factores que pueden influir en la adquisición de la enfermedad, de los que determinan la aparición de los síntomas (Hernández, 2000).

1.3.3.- Factores raciales

Existen datos que apoyan la susceptibilidad genética a la enfermedad como son la alta prevalencia entre la raza blanca, sobre todo en personas con antecedentes de origen escandinavo, y la rareza de esta enfermedad en Africanos (Dean, 1967; Kurtzke, 1985), Japoneses (Kuroiwa, Igata, Itahara, Koshijima, & Tsubaki, 1975), Chinos y Coreanos (Kurtzke, Park, & Oh, 1968; Yu, Woo, Hawkins, Ho, & Huang, 1989). En poblaciones como los Inuits, los Indios de América del norte y del sur, Maoríes de Nueva Zelanda, Gitanos de Hungría, Aborígenes de Australia, Isleños del Pacífico o Laponeses, casi no se han descrito casos de EM (Ebers & Sadovnick, 1993; Fernández, 2000a; Fernández et al., 2000a; Martyn, 1990).

1.3.4.- Sexo y edad

Según la MSIF (2008), esta enfermedad se da un 50% más en mujeres que en hombres (3 mujeres por cada 2 hombres), entre los 20 y los 40 años, situándose la media de aparición en los 29-33 años. Aunque puede aparecer a cualquier edad, rara vez aparecen los primeros síntomas antes de los 10 años o después de los 60 años (Fernández, 1990) (ver figura 1.4).

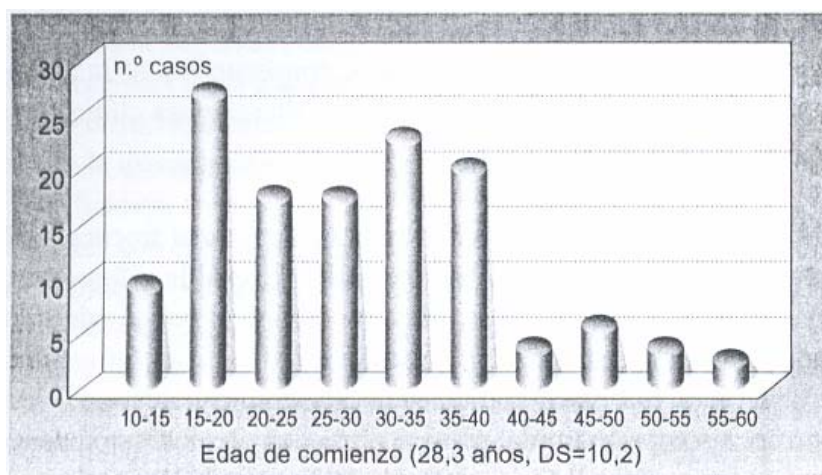


Figura 1.4. Edad de comienzo de la EM (Fernández et al., 2000a).

1.4.- ETIOPATOGENIA

La etiopatogénesis en la actualidad sigue siendo desconocida. En los últimos años los estudios de epidemiología en la EM han generado la hipótesis etiológica más aceptada en la actualidad, según la cual, como se expondrá en los apartados siguientes, probablemente sea necesaria la combinación de factores genéticos de susceptibilidad y factores ambientales para que la enfermedad aparezca. Los factores ambientales actuarían en la infancia, probablemente entre los 10 y los 15 años, sobre una persona susceptible a la enfermedad, y que harían desencadenar la EM tras un largo periodo de latencia (Kurtzke, 1995).

1.4.1.- Factores ambientales

Los estudios epidemiológicos muestran una mayor prevalencia de la enfermedad en zonas con climas fríos que en los tropicales (Cambier et al., 2000), lo que hace suponer que la etiología esté en un factor ambiental, probablemente un virus. Pero quizá no sea un virus específico de la EM, sino un virus común que se encuentre en el cuerpo en estado latente, y sea el que desencadene una reacción anormal del sistema inmunológico (MSIF, 2008).

Las evidencias de una etiología viral para esta enfermedad son indirectas, ya que todavía no se ha conseguido aislar ningún virus en tejidos de EM, con lo que los datos solo pueden basarse en estudios epidemiológicos. Entre los virus involucrados cabe destacar el virus del moquillo canino, virus del sarampión, virus de varicela zoster, virus de la encefalitis por garrapatas, HTLV-I, LM 7 (retrovirus) (Cook, Rohowsky-Kochan, Bansil, & Dowling, 1995; Johnson, 1994; Simon & Neubert, 1996), virus del Herpes 6 (VHH 6) (Clark, 2000; Rotola, Cassai, Tola, Granieri, & Di, 1999; Rotola et al., 2000; Taus et al., 2000), virus de Epstein-Barr (Marrie et al., 2000), MSR/V (Perron et al., 1997b) y diversas partículas retrovirales (MSR/V/HERV-W, RGH/HERV-H, HERV-

W), que al interactuar con el material genético sería coactivador o reproductor de moléculas patogénicas (Christensen et al., 2000; Perron et al., 1997a; Perron, Perin, Rieger, & Alliel, 2000).

1.4.2.- Predisposición genética

Según Cambier et al. (2000) los estudios epidemiológicos sitúan la probabilidad de padecer EM en personas que tienen un familiar con la enfermedad, en un 5% frente al 0,06-0,08% de la población general. Mientras que los hijos de padres afectados por la enfermedad tienen un 30% de padecerla (Fernández et al., 2000a).

Los estudios con familias también han demostrado que las personas adoptadas que se encuentran en familias con personas que padecen EM, tienen la misma probabilidad de contraer la enfermedad que la población general, al igual que los esposos de los pacientes (Fernández et al., 2000a).

En definitiva los estudios epidemiológicos indican que hay un aumento significativo del riesgo en las familias de los enfermos. Así que aunque no es una enfermedad hereditaria, si parece existir un factor genético (Cambier et al., 2000).

Según el Instituto Nacional de Desórdenes Neurológicos y Accidentes Vasculares (*NINDS, del inglés National Institute of Neurologic Disorders and Stroke*) (2002), investigaciones hechas en familias con casos múltiples de EM, indican que hay más de un gen que interviene dentro de la susceptibilidad a la enfermedad, ya que se ha visto que estas personas heredan más frecuentemente que la población normal, regiones de proteínas genéticamente determinadas que influyen en el sistema inmunológico, más concretamente es la región del ‘antígeno de leucocitos humanos (ALH)’ o del ‘complejo de histocompatibilidad principal en el cromosoma 6’.

Las personas afectadas de EM suelen tener patrones de antígenos de leucocitos diferentes a los del resto de las personas. En estudios hechos en los EE.UU. y el Norte

de Europa, se han encontrado 3 antígenos de leucocitos humanos que prevalecen más en personas con la enfermedad que en la población general. Por los resultados en los pacientes Norteamericanos se vio que *“tienden a presentar estos antígenos de leucocitos humanos en combinación –es decir, tienen más de uno de los tres antígenos de leucocitos humanos- con más frecuencia que el resto de la población”* (NINDS, 2002, p. 12). Es probable que las variantes en la gravedad y en el progreso de la enfermedad se deban a las distintas combinaciones de antígenos de leucocitos humanos (NINDS, 2002).

Investigaciones llevadas a cabo en familias con más de un caso de EM sugieren que puede haber genes en los cromosomas 2, 3, 5, 7, 11, 17, 19 y X que también estén implicados en el desarrollo de la EM (NINDS, 2002).

Para poder decir que la enfermedad está controlada por factores genéticos, en los estudios hechos en gemelos monocigóticos, la probabilidad del segundo gemelo de contraer la enfermedad si el primero la tiene debería ser del 100%, y en cambio es del 40% y del 4% si son gemelos dizigóticos, parecido al riesgo de familiares en primer grado (Fernández, 2000a). Es decir, que *“se trata de un simple factor de riesgo y no de una condición necesaria y suficiente”* (Cambier et al. 2000, p. 313).

Dado que el riesgo de padecer EM disminuye a medida que aumenta la distancia entre los parentescos familiares, se refuerza la hipótesis de modelo de herencia poligénica (Sadovnick, Dircks, & Ebers, 1999).

De todas estas investigaciones se deriva la idea de que existe un factor genético de susceptibilidad, compatible con una herencia poligénica (Fernández et al., 2000a), pero la etiología de esta enfermedad no está en un gen u otro factor, sino en la combinación de varios factores.

1.4.3.- Sistema inmunológico

La función de los linfocitos T es la de defender al cuerpo de invasores extraños (antígenos). Están circulando por todo el cuerpo para detectarlos mediante las moléculas receptoras específicas para determinados antígenos que llevan en su superficie. Los linfocitos T colaboradores o coadyuvantes (Th) activan los linfocitos B para que fabriquen anticuerpos, proteínas especializadas para corresponder a un antígeno específico. Los linfocitos T citotóxicos (Tc) atacan a células del cuerpo enfermas produciendo citocinas. Estos linfocitos T deben discriminar entre células ‘propias’ de las que no lo son. Los linfocitos T citotóxicos que son capaces de reaccionar contra células propias del organismo se las llama autorreactivas, y son eliminadas antes de salir del Timo (NINDS, 2002).

En la EM, el sistema inmunológico identifica los tejidos propios como extraños y ataca a la mielina (NINDS, 2002) ya que reconoce como antígeno a un grupo de sus componentes, PBM, GMO y PPL (Martín, McFarland, & McFarlin, 1992).

Un factor ambiental en una persona susceptible a la enfermedad, desencadena una respuesta anormal del sistema inmunitario dando lugar a una cascada indefinida de eventos inflamatorios (Martino et al., 2000). Este factor reactiva las células T autorreactivas, después de un período de latencia de 10-20 años, que después pasan selectivamente la barrera hematoencefálica (Fernández, 2000b). Cuando encuentran “*a una célula presentadora de antígeno (macrófago o microglía), que expresa en su superficie el antígeno responsable de la EM en el contexto de una molécula HLA clase II y de las moléculas coestimuladoras*” (p. 27), forman el complejo trimolecular (Fernández et al., 2000a). Los linfocitos T colaboradores CD₄ tipo 1 (Th1) segregan citocinas pro-inflamatorias (interferón gamma, TNF alfa, IL-2, IL-1) y quimiocinas, que provocan la expansión clonal de linfocitos T, y reclutan y activan células efectoras (macrófagos y microglía) desde la periferia, dando lugar a la inflamación. Y los linfocitos T colaboradores tipo 2 (Th2) segregan citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10, TGF beta), que tienden a regular a la baja el estado pro-inflamatorio del sistema

inmune. También activan la expansión de linfocitos B para que elaboren anticuerpos que se detecta por la presencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Para contraregular la inflamación, los linfocitos T supresores CD₈₊ disminuyen la expansión e inhiben la activación de los linfocitos T colaboradores (Fernández, 2000b).

El proceso de desmielinización se puede realizar por mecanismos celulares y humorales. Por mecanismo celulares, los oligodendrocitos pueden ser dañados por el ataque de los linfocitos T citotóxicos o indirectamente como consecuencia de la reacción inflamatoria. Por mecanismos humorales, los anticuerpos pasarían al SNC debido a la alteración de la barrera hematoencefálica. Estos activarían el complemento que pone en marcha el complejo de ataque a la membrana y atraerían a los macrófagos que liberan sustancias tóxicas dando lugar a la desmielinización (Fernández, 2000b).

Según Kuhlmann y Brück (2000) los macrófagos infiltrantes fagocitan y digieren los productos degradados de la mielina, y según la presencia de proteínas que tengan en el citoplasma de estos, el grado de desmielinización y la expresión de los antígenos de activación macrofóbica, se pueden diferenciar los distintos estadios del proceso de desmielinización en las lesiones de la EM.

La remielinización de las placas agudas se produce a partir de las células progenitoras del oligodendrocito (OA2) que están rodeando las lesiones de desmielinización, ya que los oligodendrocitos maduros tienen poca capacidad para proliferar. Esto da lugar a la formación de placas sombreadas con finas vainas de mielina. El que la remielinización sea incompleta puede deberse a que la repetición de los episodios de desmielinización produzca la muerte de OA2 o a que la hiperplasia astrocitaria inhiba su migración (Hartung, 1995). Las vainas de mielina formadas por la remielinización, no suelen llegar a ser como las originales, normalmente los internodos son más cortos y se producen disfunciones más crónicas (Francis, Duquette, & Antel, 1996).

Con la evolución de la enfermedad la acumulación de pérdida axonal causa daño irreversible en el SNC e incapacidad neurológica (Lassmann, Bruck, Lucchinetti, & Rodriguez, 1997; Lucchinetti et al., 1996; Trapp et al., 1998) (ver figura 1.5).

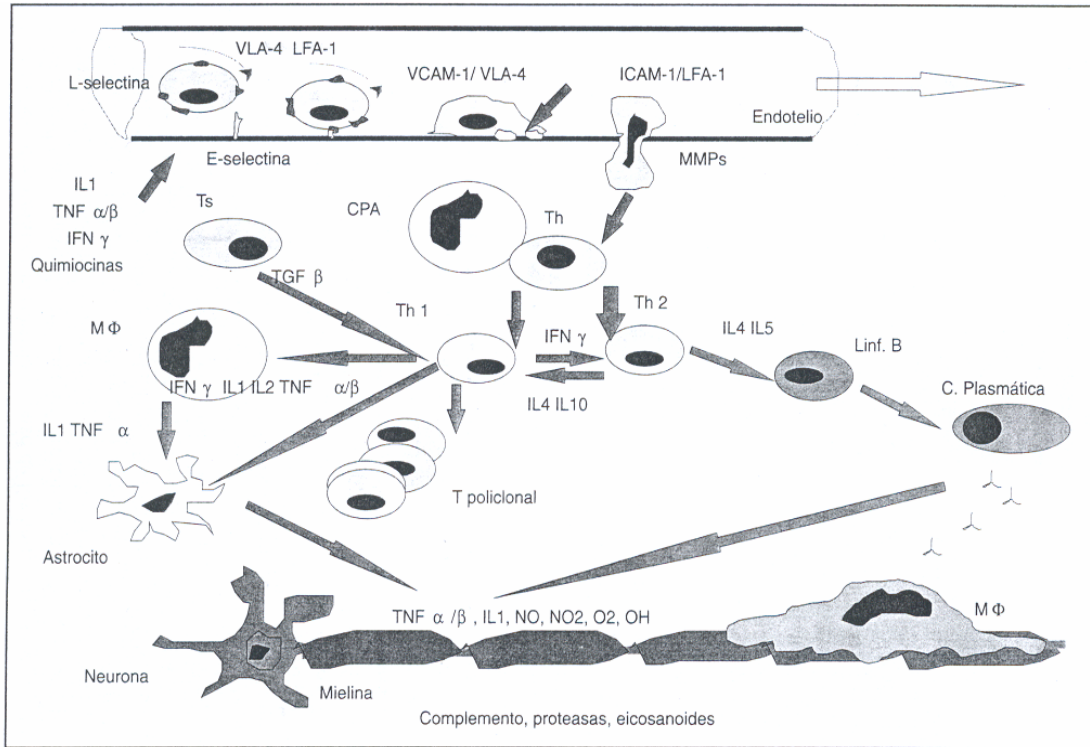


Figura 1.5. Etiopatogenia (Fernández et al., 2000a).

1.4.4.- Factores asociados con el comienzo de la enfermedad o de los brotes

Hay varios factores que se han considerado posibles desencadenantes del comienzo de la enfermedad o de los brotes:

Las infecciones víricas mediante los mecanismos inmunológicos (elevación de IFN-gamma y TNF-alfa) (Fernández-Fernández, 2002).

El calor, sobre todo los baños de agua caliente, parecen ser desencadenantes de nuevos brotes (Fernández-Fernández, 2002).

El embarazo parece proteger de la enfermedad, ya que disminuye el número de síntomas, no parece haber un riesgo mayor de recaída y tampoco afecta al curso normal de gestación o parto (Confavreux, Hutchinson, Hours, Cortinovic-Tourniaire, & Moreau, 1998; Ramo-Tello & Uclés, 1999). El NINDS (2002) cree que esta mejora temporal puede ser debida a que durante el embarazo los cambios en el sistema inmunológico de la mujer para poder albergar al feto (formado de material genético paterno y materno, que debería ser identificado como tejido externo y rechazado como lo haría con un órgano trasplantado), desaparecen como un proceso temporal. Durante los 6 primeros meses del nacimiento del niño el índice de recaída aumenta (MSIF, 2008). Confavreux et al. (1998), el NINDS (2002), y Ramo-Tello y Uclés (1999) dicen que hasta 3 meses después del parto aumenta el número de brotes, posiblemente debido a cambios hormonales que produzcan alteraciones inmunológicas, o como consecuencia del estrés físico. La lactancia no parece relacionarse con un aumento del índice de recaída después del parto (MSIF, 2008).

La punción lumbar es otro de los posibles factores, pero no parece conllevar riesgo alguno. Las vacunaciones se suelen contraindicar ya que activan el sistema inmunológico de forma potencialmente peligrosa, pero pueden utilizarse si existe un riesgo importante (vacuna antigripal), ya que tampoco se ha demostrado claramente que produzcan un empeoramiento de la enfermedad (Fernández-Fernández, 2002) según los resultados de algunos estudios (Confavreux, Suissa, Saddier, Bourdes, & Vukusic, 2001).

Los anticonceptivos orales, los traumas, las operaciones quirúrgicas y el cansancio, no parecen ser factores desencadenantes de la enfermedad ni de nuevos brotes (Confavreux et al., 1998; Ramo-Tello & León-Colombo, 2000).

El estrés para algunos investigadores puede influir en la aparición de nuevos brotes (Mohr, Hart, Julián, Cox, & Pelletier, 2004) y más teniendo en cuenta que generalmente va acompañado de ansiedad y depresión, factores todos ellos presentes en las recaídas, sin embargo en otras investigaciones que han estudiado este factor de manera independiente no parecen encontrar resultados concluyentes (Peñacoba, Velasco, & Moreno-Rodríguez, 2007), por lo que hará falta más investigación.

1.5.- FISIOPATOLOGÍA

Los síntomas de la EM se producen como consecuencia de las lesiones producidas en el SNC causadas por el proceso de desmielinización y un cierto grado de degeneración axonal (McDonald, 1998; Smith & McDonald, 1999).

El proceso de desmielinización da lugar a una alteración en la conducción nerviosa de las fibras que se basa en un enlentecimiento o bloqueo de la conducción. Las primeras fases de la desmielinización disminuyen la densidad de canales de sodio (Na^+) internodales. Si afecta a largos segmentos del axón (más de 1 ó 2 internodos), inhibe la propagación del impulso nervioso, y si la conducción se produce, lo hará a una velocidad muy lenta (5-10% de lo normal) (Fernández et al., 2000a).

Los síntomas transitorios son consecuencia del enlentecimiento en la conducción del impulso nervioso por debajo del umbral de seguridad, causado por la dispersión temporal del potencial de acción. Esta alteración se da más frecuentemente en los axones desmielinizados parcialmente y en las vías multisinápticas. Mientras que los síntomas permanentes de la EM son el reflejo de bloqueos permanentes de la conducción nerviosa (Fernández et al., 2000a).

La inflamación causada por el edema, la liberación de productos por las células inmunes (citocinas, moléculas de adhesión) y los productos tóxicos (NO y algunos factores neuroeléctricos que bloquearían la transmisión sináptica), pueden provocar

alteraciones funcionales de los axones, disminuyendo la velocidad de conducción del impulso nervioso (Fernández et al., 2000a).

La resolución del edema, los cambios de pH y la disminución de los infiltrados inflamatorios pueden dar lugar a episodios de recuperación rápida. Mientras que para una recuperación más a largo plazo, es necesaria la formación de vías nerviosas alternativas o el aumento de los canales de Na⁺ internodales (Francis et al., 1996).

La degeneración axonal y los fallos en los mecanismos reparadores de la conducción son básicamente los causantes de la aparición de placas crónicas y de déficits permanentes. La remielinización normalmente no consigue formar vainas de mielina como las originales. Suelen caracterizarse por tener los internodos más cortos dando lugar a disfunciones más crónicas. La pérdida axonal está correlacionada con la incapacidad y con la evolución de la forma RR a la forma PS debido a la acumulación de la pérdida axonal hasta un umbral en el que la reserva funcional del sistema nervioso no puede recuperar la función que se ha deteriorado (Trapp, Ransohoff, & Rudick, 1999; Waxman, 1998) (ver figura 1.6).

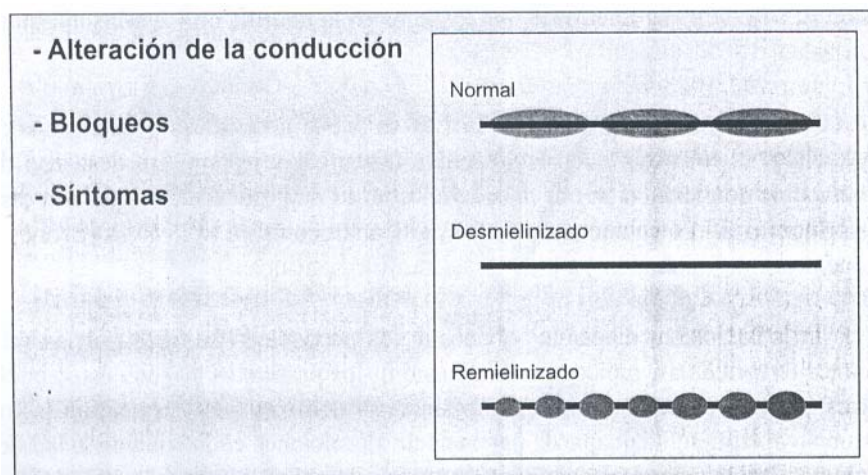


Figura 1.6. Fisiopatología (Fernández et al., 2000a).

1.6.- CUADRO CLÍNICO

Dada la multiplicidad y la distribución desordenada de las lesiones en el SNC, la EM es una enfermedad muy variable, ya que los síntomas pueden variar mucho de unas personas a otras, e incluso dentro de una misma persona a lo largo de la enfermedad (Cambier et al., 2000).

La mayoría de la gente experimenta más de un síntoma y a continuación se van a exponer los más comunes.

1.6.1.- Síntomas y signos de comienzo

Trastornos sensitivos: es el síntoma más frecuente al comienzo (45%). Se produce espasticidad, cosquillas, entumecimiento (parestesia), o sensación de quemazón en una zona del cuerpo y otras sensaciones no definibles (MSIF, 2008). También se pueden dar afecciones de los nervios craneales y dolores musculares (Cambier et al., 2000).

Problemas de equilibrio y coordinación: la alteración motora es muy frecuente al comienzo de la enfermedad (40%) (Fernández-Fernández, 2002). Se puede producir pérdida de equilibrio, inestabilidad al caminar (ataxia), temblores, vértigos y mareos, torpeza en una de las extremidades, falta de coordinación, debilidad, especialmente en las piernas y al andar, lo que hace que se arrastre uno o los dos pies (MSIF, 2008). También se puede apreciar paresias o parálisis francas (paraplejía, hemiplejía), hiperreflexia osteotendinosa, ausencia de reflejos cutáneos abdominales y signos de Babinski frecuentemente bilateral (Fernández-Fernández, 2002).

Disfunción del tronco cerebral: es algo menos frecuente (20%). Se puede producir disartria, diplopía, disfagia o vértigo. La presencia de nistagmo suele ser típico de la EM, y si se presenta en una persona joven y es bilateral, puede ser casi un síntoma

patognomónico de la enfermedad. La oscilopsia y la parálisis facial nuclear son alteraciones menos frecuentes (Fernández-Fernández, 2002).

Trastornos visuales: Este síntoma al comienzo es infrecuente (20%) (Fernández-Fernández, 2002), pero es casi seguro que se manifiesta en algún momento de la evolución de la enfermedad (Cambier et al., 2000). La formación de una placa de desmielinización en el nervio óptico puede dar lugar a la presencia de un escotoma central con disminución rápida de la agudeza visual, aunque puede presentarse cualquier alteración campimétrica. Estos síntomas normalmente afectan a cada uno de los ojos por separado. El fondo de ojos puede ser normal (neuritis óptica retrobulbar) o presentar edema papilar (papilitis) (Cambier et al., 2000; Fernández-Fernández, 2002). La neuritis óptica puede preceder 10 o 15 años antes de la confirmación del diagnóstico de EM (Cambier et al., 2000).

Alteraciones en el cerebelo: son de menor frecuencia (10-20%). Se puede presentar disartria cerebelosa (lenguaje escandido), incoordinación motora de las extremidades o inestabilidad de la marcha, temblor intencional, dismetría y disdiadococinesia o ataxia de las extremidades del tronco, con inestabilidad en el test de Romberg y en la marcha (Cambier et al., 2000; Fernández-Fernández, 2002).

Disfunción de los esfínteres y deterioro cognitivo: como manifestaciones iniciales aisladas son poco frecuentes, y cuando se da el caso produce una gran incertidumbre a la hora del diagnóstico hasta que se manifiestan otros síntomas (Matthews, 1998; Riise et al., 1992; Weinshenker et al., 1989).

1.6.2.- Síntomas y signos en el curso de la enfermedad

A medida que evoluciona la enfermedad se suelen ir afectando la mayoría de los sistemas funcionales neurológicos (piramidal, sensitivo, cerebeloso, tronco cerebral, esfinteriano, visual y mental). Las alteraciones más frecuentes son las motoras (90%), sensitivas (77%) y cerebelosas (75%). Seguidas de los trastornos del tronco cerebral,

esfinterianas, mentales y visuales. Con el curso de la enfermedad se van combinando los síntomas y signos debido a la afectación de varios sistemas neurológicos, lo que facilita el diagnóstico, y más si se presenta en mujeres jóvenes (Fernández-Fernández, 2002; Matthews, 1998; Riise et al., 1992; Weinshenker et al., 1989). Otras alteraciones frecuentes son:

Fatiga: se presenta una fatiga excesiva en pacientes con EM con bastante frecuencia (60-90%) (Colosimo et al., 1995; Krupp, Alvarez, LaRocca, & Scheinberg, 1988), que se acentúa con el calor. Los sistemas que la producen en estos pacientes todavía no se conocen (Iriarte, Subira, & Castro, 2000). Este síntoma se verá más ampliamente en el apartado 4.1.4.- *Escalas que miden aspectos concretos de la función neurológica*, del capítulo 4 de este trabajo.

Atrofia muscular: algunas veces se pueden observar signos de afectación de la segunda motoneurona (fasciculaciones y atrofia muscular), pero suelen ser reversibles (Fernández-Fernández, 2002).

Dolor: Un 50% de los pacientes con EM pueden sufrir neuralgia del trigémino, convulsiones tónicas dolorosas, disestesias dolorosas paroxísticas en extremidades, signo de Lhermitte doloroso, sensaciones disestésicas ‘eléctricas’ en el tronco y en las extremidades inferiores, y lumbalgia (Fernández-Fernández, 2002).

Signo de Lhermitte: es la sensación de calambre eléctrico que al flexionar el cuello, va desde la espalda hacia las extremidades inferiores. Se presenta en el 20-40% de los pacientes (Fernández-Fernández, 2002).

Epilepsia: Las crisis epilépticas son más frecuentes en esta enfermedad (5%), que en la población normal (0,5%) (Cambier et al., 2000), y puede preceder al diagnóstico de EM en 10 ó 15 años, aunque lo más normal es que se presenten durante el transcurso de la enfermedad (Moreau et al., 1998; Gurtubay et al., 2000; Olafsson, Benedikz, & Hauser, 1999).

Cuadros pseudotumorales: se presentan muy ocasionalmente en la EM (Fernández-Fernández, 2002).

Síntomas paroxísticos: Un 1% de los pacientes sufre neuralgia del trigémino a lo largo de su enfermedad. La disartria, ataxia, parestesias, crisis tónicas, dolor, prurito, diplopía y acinesia son síntomas mucho más infrecuentes (Fernández-Fernández, 2002).

Narcolepsia: parece existir una base genética común entre la EM y la narcolepsia, ya que las dos se asocian con el antígeno HLA DR2 (Fernández-Fernández, 2002).

Movimientos anormales: además del temblor intencional que tiene origen en el cerebelo, puede presentarse ocasionalmente corea, atetosis, coreatetosis, balismo, mioclonías y distonías focales (Fernández-Fernández, 2002).

Sistema nervioso periférico: ha habido casos en los que ha coincidido una afectación del SNC y del sistema nervioso periférico en la EM, pronosticando la enfermedad y su evolución (Quesada, Izquierdo, Bautista, & Chinchon, 1995).

Neuritis óptica retrobulbar: se da con la misma distribución de edad y sexo que en EM. Va acompañada de dolor y pérdida de visión, que se recupera en 1 ó 2 meses. Empeora con el ejercicio físico y el calor (fenómeno de Uthoff). Del 40 al 70% de los pacientes que sufren neuritis óptica desarrollarán EM, mientras el resto de los casos serán considerados como formas localizadas de enfermedad desmielinizante inflamatoria idiopática (Fernández-Fernández, 2002).

Alteraciones esfinterianas: Más del 90% de los pacientes presentan algún tipo de disfunción esfinteriana a lo largo de la enfermedad, ya que la EM puede afectar a muchos niveles el sistema neurológico de la micción. Es frecuente la hiperreflexia del músculo detrusor de la vejiga, sensación de micción inminente, que en el intento de

evitarlo produce incontinencia urinaria en momentos no apropiados. La hiperreflexia del detrusor se suele vincular con disinergia entre el músculo detrusor y el esfínter externo de la uretra, produciendo micción interrumpida, es decir vaciado incompleto. La arreflexia del detrusor se da raramente (Betts, D'Mellow, & Fowler, 1993). La incontinencia urinaria es propia de fases tardías (Cambier et al., 2000). Como alteraciones intestinales el estreñimiento es bastante frecuente, a diferencia de la incontinencia fecal, que se produce excepcionalmente (MSIF, 2008).

Alteraciones sexuales: Después de varios años de evolución de la enfermedad, un 70% de los pacientes tendrán algún tipo de alteración sexual (Betts, 1999). Según la Federación de Asociaciones de Esclerosis Múltiple de Andalucía (FEDEMA) (2006), esto es debido a alteraciones secundarias de lesiones neurológicas (presencia de espasticidad, alteraciones esfínterianas, etc.), a la medicación, a la fatiga, duración de la enfermedad, grado de discapacidad y también tiene influencia el componente psicológico (depresión). Los hombres tienen problemas de impotencia, eyaculación, disminución de la libido y sensación genital disminuida. Las mujeres tienen disminución de la libido, anorgasmia, y disminución de la lubricación vaginal y de la sensación genital. La duración de la enfermedad, la presencia de espasticidad, alteraciones esfínterianas, fatiga y depresión son factores que también influyen en las alteraciones sexuales (Betts, 1999; FEDEMA, 2006).

Síntomas cognoscitivos: En la EM, los déficits cognitivos quizá aparezcan mucho antes que los síntomas físicos (Spilich et al., 2002). Según la MSIF (2008) se dan alteraciones en la memoria a corto plazo, concentración, juicio o razonamiento y lenguaje. Son alteraciones normalmente focales en lugar de globales, que se presentan de forma muy leve al comienzo, variando de unos pacientes a otros (Fischer, 2001). Este punto será desarrollado más ampliamente en los capítulos 2 y 3 de este trabajo.

Manifestaciones psiquiátricas y emocionales: El 80% de las personas afectadas de EM sufren síntomas psiquiátricos, siendo los más frecuentes los trastornos afectivos como la depresión, la euforia y la labilidad emocional (García-Moreno,

Duque, & Izquierdo, 2001). Este aspecto se expone más ampliamente en el apartado 4.2.- *Evaluación psiquiátrica*, del capítulo 4 de este trabajo.

1.7.- CURSO CLÍNICO

Aunque no se puede pronosticar el curso que tomará la EM en cada persona, ya que puede ir desde una afectación leve hasta una incapacidad total, los primeros cinco años si son un indicador de desarrollo de la enfermedad según el tipo y el curso que ha seguido (MSIF, 2008).

El 90% de los pacientes con EM presentan un curso clínico RR más o menos reversible. Pasados 10 años, un 50% de estos pacientes pasan a un curso progresivo (forma PS). Y un 10% de los pacientes desarrollan un curso progresivo desde el comienzo (forma PP) (Andersson, Waubant, Gee, & Goodkin, 1999; Fernández, 1990; Lublin & Reingold, 1996).

La EMRR y la EMPS tienen la misma edad de comienzo ya que es la misma enfermedad pero en distintos momentos evolutivos. La EMPP tiene una edad de comienzo mucho mayor, aproximadamente los 45 años, y en el 80% de los casos empiezan con una paraparesia espástica progresiva (Fernández-Fernández, 2002). El hecho de darse a una edad más avanzada aumenta la posibilidad de patología concomitante: mielopatía compresiva, isquemia crónica (Brieva, Rio, & Montalban, 2002).

La frecuencia de los brotes varía de unos pacientes a otros, pero se puede establecer una media de 0,3-0,4 brotes/año independientemente de la modalidad evolutiva, y de 0,9 brotes/año en la forma RR (Fernández-Fernández, 2002; Gorman, Healy, Polgar-Turcsanyi, & Chitnis, 2009). El intervalo que transcurre entre el comienzo de los síntomas y el siguiente intervalo también es muy variable. En el primer año la recurrencia es del 30%, en el segundo del 20%, entre 5-9 años del 20% y entre

10-30 años del 10%. Cuando la recurrencia es precoz se vincula a un mal pronóstico (Fernández-Fernández, 2002).

Después de 20 años de evolución, aproximadamente el 50% de los pacientes padecerán un alto grado de discapacidad en el tema de la movilidad (British Society of Rehabilitation Medicine, 1993).

Otros indicadores del curso de la EM son la edad de inicio y el sexo. Los pacientes cuyo inicio de la enfermedad es anterior a los 18 años, tienden a sufrir tres veces más recaídas (1,13 brotes/año) que los que la desarrollan en la edad adulta, y además tendrán que vivir más años con la enfermedad, con lo que acabarán sufriendo una discapacidad (Gorman et al., 2009). Mientras que un inicio posterior a los 55 años puede acabar en un curso progresivo, sobre todo si son hombres (MSIF, 2008). Síntomas de comienzo visuales y sensitivos, período prolongado entre el primer y el segundo brote, pocos brotes durante los dos primeros años, y *EDSS* baja a los 2 ó 5 años, son factores pronósticos clínicos favorables. Mientras que el comienzo por síntomas motores cerebelosos, recurrencia precoz después del primer brote, elevado número de brotes durante los primeros años, y *EDSS* alta a los 2 ó 5 años, son factores pronósticos desfavorables (Riise et al., 1992; Weinshenker et al., 1989).

El hecho de que la clínica no refleje el proceso destructivo subyacente de la EM, hace que sea necesario encontrar indicadores de la actividad y progresión de la enfermedad, que pueda detectar cambios desde los períodos iniciales. Los indicadores biológicos de progresión que se han propuesto son: la disminución IL-10, LFA-1 e ICAM-1 o aumento de IL-12, VCAM-1 y TNF-alfa soluble en suero, y la detección de una sustancia parecida a la PBM en la orina. Pero estos indicadores no tienen mucha utilidad para evaluar individualmente a los pacientes (Durán et al., 1999).

Dado que entre las formas PP y PS, y las formas transicionales, es difícil establecer las diferencias clínicas, Thompson et al. (2000), que han publicado unos criterios diagnósticos, opinan que es necesario basarse también en pruebas paraclínicas,

pruebas que también ayudan a determinar los riesgos de evolución a EM en el caso de los síndromes desmielinizantes aislados (O'Riordan et al., 1998; Sailer et al., 1999; Tintore et al., 2000). Los indicadores de actividad de la enfermedad más utilizados son las técnicas de RM, que son 10 veces más sensible que la clínica (Miller, Barkhof, & Nauta, 1993). A corto plazo la RM y la clínica predicen el número de lesiones activas (Koudriavtseva et al., 1997; Molyneux et al., 1998). La carga lesional total en T₂ predice el curso clínico en el síndrome clínico desmielinizante aislado (SCA) (Filippi et al., 1994; O'Riordan et al., 1998; Tintore et al., 2000). La pérdida axonal observada por espectroscopía por RM predice la progresión de la enfermedad (Arnold, 1999; Davie et al., 1999; Tourbah et al., 1999). Otro indicador es la medida de la atrofia cerebral, concretamente la BPF (Rudick, Fisher, Lee, Simon, & Jacobs, 1999).

La carga lesional total, la atrofia del cuerpo calloso y cerebral, y la tasa de magnetización (MTR) se podrían considerar buenos indicadores de progresión ya que tienen mejor correlación con las pruebas neuropsicológicas *Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)* y *9-Hole Peg Test (9-HPT)* en la *Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)*, que con la escala *EDSS* (Filippi, 2000).

Otro indicador de actividad de enfermedad sería la determinación de marcadores de inflamación mediante el análisis del LCR. Durante el brote aumentarían las moléculas de adhesión solubles VCAM-1 (McMillan, McDonnell, Douglas, & Hawkins, 2000), ICAM (Rieckmann, Altenhofen, Riegel, Kallmann, & Felgenhauer, 1998) y PBM ((Lamers, de Reus, & Jongen, 1998).

El poder conocer mejor la historia natural de la EM, junto con las aportaciones de la Neuropsicología, la Neuropatología, el laboratorio y las técnicas de RM, están haciendo posible definir cada vez mejor el pronóstico de la enfermedad (Fernández-Fernández, 2002).

1.8.- FORMAS DE EVOLUCIÓN CLÍNICA

En 1996 se estandarizaron las definiciones de las formas de evolución de la EM (Lublin et al., 1996). La EM puede iniciarse con un curso de recaídas y remisiones (RR), recaídas y progresión (RP) o progresiva desde el principio (PP). Con el paso del tiempo la forma RR puede volverse progresiva (PS). Según la MSIF (2008), dado que cada persona afectada de EM tiene una combinación diferente de síntomas y el curso es imprevisible no hay una EM típica, pero si pueden definirse algunas modalidades (ver figura 1.7):

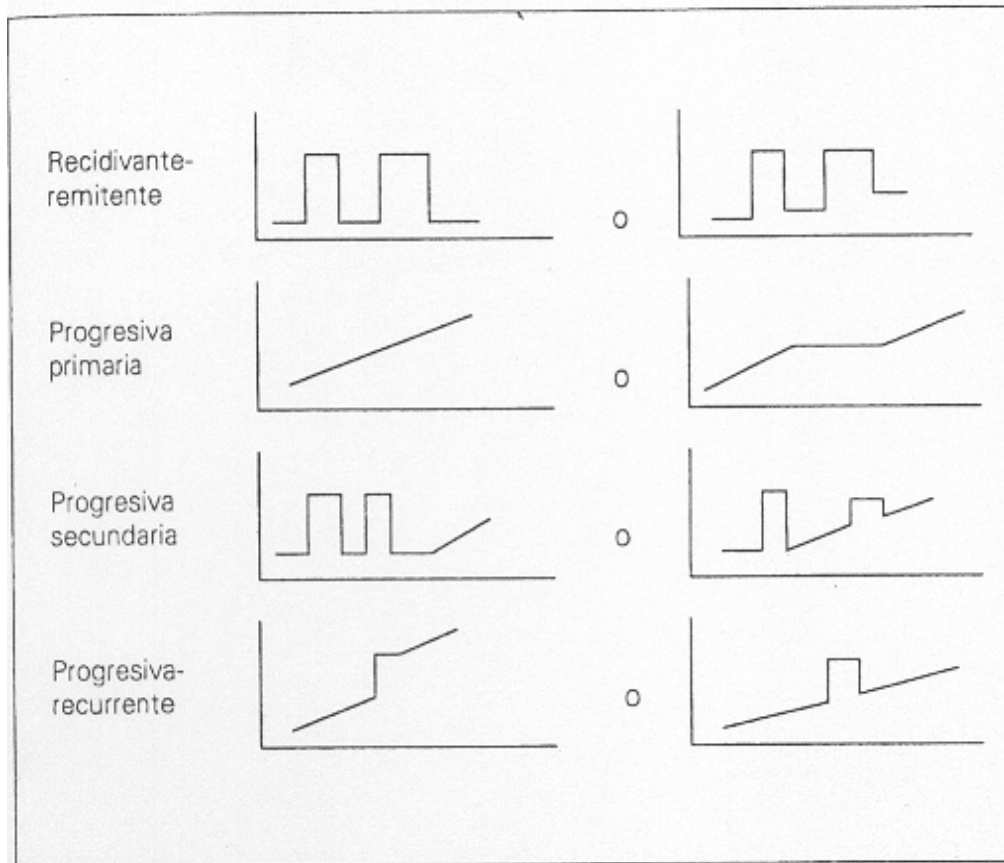


Figura 1.7. Formas evolutivas de la EM (Lublin et al., 1996).

1.8.1.- Esclerosis múltiple con recaídas y remisiones (EMRR)

Un brote es un episodio de disfunción neurológica, probablemente causado por una lesión de naturaleza inflamatoria y desmielinizante (aparición de una nueva lesión o reactivación de una ya existente). Debe haber un registro subjetivo (apoyado en datos objetivos) o una observación objetiva de que el episodio, manifestado con la aparición de nuevos síntomas o el empeoramiento de alguno previo, dura al menos 24 horas (McDonald et al., 2001). Estos periodos llamados ataques, brotes, exacerbaciones, recurrencias, recidivas o recaídas, van seguidos de periodos en que remiten los síntomas parcial o totalmente (Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple, 2003). Poser et al. (1983) consideran el concepto de remisión como la desaparición de los síntomas y signos que han estado presentes durante 1 mes como mínimo. A medida que se repiten los brotes, van dejando secuelas funcionales neurológicas (Andersson et al., 1999; Fernández, 1990; Lublin et al., 1996). Esta modalidad la tienen aproximadamente un 25% de los pacientes (MSIF, 2008).

1.8.2.- Esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP)

Esta forma evolutiva se caracteriza por una degeneración progresiva, sin remisión de los síntomas o muy levemente desde el inicio de la enfermedad (Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple, 2003). Se da aproximadamente en un 15% de los pacientes (MSIF, 2008). Esta modalidad suele presentarse como mielopatía crónica progresiva y siempre se ha considerado como una forma clínica de la EM, hasta que hace unos años se ha empezado a cuestionar si se trata de una variante de la enfermedad o se trata de una enfermedad diferente. Esta cuestión surge debido a las diferencias inmunológicas que se han encontrado entre la formas PP y RR (Brieva et al., 2002). El hecho de que en algunas familias se hayan encontrado miembros con EMPP y miembros con EMRR (Robertson, Clayton, Fraser, Deans, & Compston, 1996), apoya la hipótesis de que las formas PP y RR son los límites del espectro de la EM en la que existen todas las combinaciones posibles de brotes y progresión (Brieva et al., 2002).

1.8.3.- Esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS)

Esta forma evolutiva se caracteriza por un comienzo de la enfermedad con períodos de recaídas y remisiones, seguido de una degeneración progresiva sin remisión de los síntomas (Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple, 2003). En esta fase es cuando se producen la mayor parte de los déficits neurológicos que incapacitan a los pacientes e interfieren en su vida cotidiana (Fernández-Fernández, 2002). Aproximadamente un 40% de los pacientes lo sufren (MSIF, 2008).

No existen indicadores precisos que permitan predecir cuando un paciente va a pasar de la forma RR a la forma PS, y si lo hará. De hecho, resulta difícil detectar si el paciente se encuentra en esa transición de una fase a otra (Fernández-Fernández, 2002). Cuando un paciente con curso clínico RR presenta una progresión continuada de los síntomas durante más de 6 meses se puede considerar que el curso se ha vuelto PS (Comité Ad-hoc del Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología, 2007). El que no haya claridad en este tema es debido al desconocimiento que hay sobre los mecanismos implicados en la conversión de RR a PS. Hipótesis recientes sugieren que la tasa y extensión de la pérdida axonal durante la fase RR de la EM indican cuando un paciente entra en la fase progresiva de la enfermedad. En los pacientes en la fase RR se observa un grado de discapacidad neurológica que es secundario a los episodios de inflamación y de desmielinización, y además las remisiones coinciden con la resolución de la inflamación, la reorganización de los canales de sodio en los axones desmielinizados y la remielinización. Durante todo este período de brotes y remisiones, aunque la pérdida axonal permanezca clínicamente oculta, es continua, aunque no tiene porqué ser lineal, ya que parece que se relaciona con el número de lesiones desmielinizadas (Simon, Kinkel, Jacobs, Bub, & Simonian, 2000). Esto ha sido cuestionado por algunos investigadores en cuyos estudios no se encontró correlación entre los brotes y la discapacidad irreversible, aunque esto pudo ser debido a que parte de estos pacientes tomaron algún tipo de tratamiento modificador del curso de la enfermedad (Confavreux, Vukusic, Moreau, & Adeleine, 2000; McDonald, 2000).

El daño y la pérdida axonal se acumulan durante la fase RR hasta alcanzar su punto crítico (4.5 en la escala de valoración del deterioro neurológico *EDSS*), a partir del cual los mecanismos neurales de reserva se agotarían, y el paciente entraría en la fase PS, en la que la progresión rápida es bastante predecible. En esta fase la pérdida axonal puede ser multifactorial, con poca inflamación y degeneración de los axones desmielinizados de forma crónica (McDonald, 2000; Trapp et al., 1999).

1.8.4.- Esclerosis múltiple progresiva recidivante (EMPR)

Se caracteriza por presentar brotes de manera ocasional, después de un curso progresivo desde el inicio de la enfermedad, con o sin recuperación completa (Andersson et al., 1999; Lublin et al., 1996).

1.8.5.- Síndrome clínico desmielinizante aislado (SCA)

Algunos autores han descrito casos de pacientes que presentan un solo brote, han individualizado una forma transicional, y pasados muchos años se ha presentado un curso progresivo (Stevenson et al., 1999). Así que dentro del espectro clínico de la EM también hay que incluir los SCA del nervio óptico (neuritis óptica desmielinizante), de la médula espinal (mielitis transversa) o del tronco del encéfalo, dado que un elevado porcentaje de estos síndromes desarrollan una EM claramente definida, sobre todo en caso de neuritis óptica desmielinizante (40-70%) (O'Riordan et al., 1998; Sailer et al., 1999; Tintore et al., 2000). La muerte rara vez se produce como consecuencia directa de un brote de EM (Cambier et al., 2000).

1.8.6.- Esclerosis múltiple benigna

Se caracteriza por 1 ó 2 brotes seguidos de una recuperación completa. Solo puede diagnosticarse pasados 10-15 años del comienzo en el que se diagnosticó como

EMRR (MSIF, 2008). Pasados estos años, la puntuación en la escala *EDSS* no debe pasar de 3 (Hawkins & McDonnell, 1999). La tienen aproximadamente entre un 20% (MSIF, 2008) y un 30% de los pacientes (Hawkins et al., 1999).

1.8.7.- Esclerosis múltiple maligna

Son los casos de EM con evolución muy rápida, concretamente la forma aguda conocida como enfermedad de Marbug. El curso es fulminante, monofásico y provoca la muerte a las pocas de su comienzo. Las exploraciones paraclínicas y necrópsicas han dado como resultado alteraciones parecidas con respecto a los casos de EM benigna. La muerte se produce por afectación de las estructuras del tronco cerebral (Fernández-Fernández, 2002).

Otras formas que son también de evolución rápida y maligna, sin ser agudas, son las que provocan la muerte del paciente después de aproximadamente 5 años de evolución (Fernández-Fernández, 2002).

1.9.- DIAGNÓSTICO

1.9.1. Criterios de diagnóstico

A partir de la segunda mitad del siglo XX se han establecido los criterios de diagnóstico: Allison y Millar (1954), Schumacher et al. (1965), McAlpine, Lumsden y Acheson (1972), Rose, Ellison, Myers y Tourtellotte (1976), McDonald y Halliday (1977), Poser et al. (1983) y McDonald et al. (2001).

Según el NINDS (2002), dada la variedad de pruebas que hay para poder confirmar el diagnóstico, a veces en un principio se da el diagnóstico de ‘posible EM’. Si con el paso del tiempo se presentan los síntomas del patrón característico de recaída-

remisión, o si el curso es crónico y progresivo, y se confirman las pruebas complementarias o se descartan otras causas, el diagnóstico se puede volver a ‘probable EM’.

Algunos de estos criterios diagnósticos se han presentado a continuación:

Criterios diagnósticos de Rose:

I.- EM clínicamente definida: Deben de cumplirse cuatro de los siguientes criterios:

- 1.- Curso RR, con al menos 2 brotes separados por al menos 1 mes, ó
- 2.- Curso progresivo o en forma de escalera durante un periodo de al menos 6 meses.
- 3.- Documentados signos neurológicos atribuibles a patología de más de un lugar del SNC.
- 4.- Comienzo de los síntomas entre los 10 y 50 años.
- 5.- No mejor explicación neurológica.

II.- EM probable:

- 1.- Historia de síntomas recidivantes y remitentes, sin documentación de signos; paciente visto inicialmente con solo un signo neurológico frecuentemente asociado con EM, ó
- 2.- Documentado único brote de síntomas con signos de enfermedad multifocal de la sustancia blanca y buena recuperación, seguido de variables síntomas y signos.
- 3.- No mejor explicación neurológica.

III.- EM posible:

- 1.- Historia de síntomas recidivantes y remitentes, sin documentación de signos; ó
- 2.- Insuficientes signos neurológicos objetivos para establecer que hay patología en más de un lugar del SNC.
- 3.- No mejor explicación neurológica.

Además de los criterios de Rose, también se utiliza la **Escala numérica de Poser** (ver tabla 1.4).

Tabla 1.4. Escala numérica de Poser et al. (1983).

Edad de comienzo	EC	%(1)	Puntos
Segunda década	2D	10	1
Tercera década	3D	34	3
Cuarta década	4D	37	4
Quinta década	5D	13	1
Primer síntoma	PS	%	Puntos
Debilidad	DB	39	4
Ocular	OC	32	3
Parestesias	PA	16	2
Cerebelo	Cb	6	1
Signos y Síntomas	SS	%	Puntos
Remisión	Re	71	7
Ocular	OC	85	9
Nistagmo	NI	70	7
Debilidad	DB	96	10
Espasticidad/Hiperreflexia	EH	98	10
Babinski	BA	92	9
R.Abdominales ausentes	AA	77	8
Marcha atáxica	MA	55	6
Incoordinación	In	79	8
Disartria	DI	61	6
Disturbio urinario	DU	82	8
Parestesias	PA	65	7
Hipopalestesia	VI	61	6
Dismin. Posicional	PO	55	6
Hipoalgesia	AL	47	5
Alts Mentales	ME	45	5

Total puntuación:

EM definida: puntuación de 76 a 125.

EM probable: puntuación de 59 a 75.

EM posible: puntuación de 0 a 58.

El diagnóstico de EM “se basa en el carácter multifocal de las lesiones y en su evolución por brotes” (Cambier et al., 2000, p. 310). Para confirmar el diagnóstico clínico, además de la exploración neurológica e historial médico, son necesarias una serie de técnicas complementarias como la RM, los potenciales evocados (PE) y el

análisis de LCR, métodos que ayudan a descartar otras patologías que puedan tener cuadros similares (Cambier et al., 2000).

En el año 2001, un comité internacional de expertos revisó los criterios de Poser para el diagnóstico de la EM y presentó unos nuevos, conocidos como los criterios de McDonald en reconocimiento al líder del grupo, Dr. McDonald. En estos nuevos criterios se integraban los hallazgos clínicos con los de la RM y otras exploraciones complementarias (PE visuales y LCR), permitiendo así un diagnóstico más precoz, incluso con un solo brote clínico. Estos criterios establecen el diagnóstico en solo dos categorías: “EM” (si se cumplen los criterios indicados y no hay una explicación mejor para el síndrome clínico), y “EM posible” (para los casos en los que existe la sospecha de EM, pero los criterios no se cumplen completamente) (ver tabla 1.5).

Tabla 1.5. Nuevos criterios para el diagnóstico de la EM (McDonald et al., 2001).

PRESENTACIÓN CLÍNICA (Brotos y exploración)	Pruebas adicionales necesarias
2 o más brotes con 2 o más signos clínicos objetivos	Ninguna es absolutamente necesaria (ya existe diseminación en espacio y tiempo)
2 o más brotes con signos clínicos de 1 sola lesión	Diseminación en el espacio demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • RM (ver criterios adicionales de resonancia <i>I</i>) <ul style="list-style-type: none"> o • 2 o más lesiones compatibles con EM en RM y LCR positivo* <ul style="list-style-type: none"> o • Aparición de nuevo brote de localización diferente

PRESENTACIÓN CLÍNICA (Brotos y exploración)	Pruebas adicionales necesarias
1 brote con 2 o más signos clínicos diferentes	Diseminación en el tiempo demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • RM (ver criterios adicionales de resonancia 2) <li style="text-align: center;">o • Segundo brote clínico
1 brote con 1 solo signo objetivable (presentación monosintomática)	Diseminación en el espacio demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • RM (ver criterios adicionales de resonancia 1) <li style="text-align: center;">o • 2 o más lesiones compatibles con EM y LCR positivo* y Diseminación en el tiempo demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • RM (ver criterios adicionales de resonancia 2) <li style="text-align: center;">o • Segundo brote clínico
Forma PP	LCR positivo* y Diseminación en el espacio demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • RM (ver criterios adicionales de resonancia 1) <ul style="list-style-type: none"> - 9 o más lesiones cerebrales, o - 2 o más lesiones medulares, o - 4-8 lesiones cerebrales más de 1 lesión medular <li style="text-align: center;">o • PEV “anormales”** con: <ul style="list-style-type: none"> - 4-8 lesiones cerebrales, o - menos de 4 lesiones cerebrales y 1 medular y Diseminación en el tiempo demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • RM (ver criterios adicionales de resonancia 2) <li style="text-align: center;">o • Progresión neurológica continua durante 1 año

(*) LCR positivo: presencia de bandas oligoclonales en LCR y no en suero (preferiblemente mediante isoelectroenfoque) o elevación del índice de IgG.

(**) PEV anormales: aumento de latencias conservando la amplitud.

Estos nuevos criterios diagnósticos de McDonald se basan fundamentalmente en la clínica, pero tienen muy en cuenta la RM para establecer la diseminación espacial y

temporal (ver tabla 1.6). Además se establece el criterio específico para el diagnóstico de la EMPP.

Tabla 1.6. Criterios adicionales de resonancia para la diseminación espacial y temporal (McDonald et al., 2001).

<p>1.- Criterios que definen una RM anormal (Diseminación en el espacio):</p> <p>Al menos 3 de los 4 criterios de Barkhof et al. (1997) y Tintoré (2000):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 lesión que capte Gadolinio o 9 lesiones en T2 - Al menos 1 lesión infratentorial - Al menos una lesión yuxtacortical - Al menos 3 lesiones periventriculares <p>(Una lesión medular puede sustituir a una lesión cerebral)</p>	<p>2.- Criterios que definen la Diseminación en el tiempo de lesiones en RM:</p> <p>Presencia de una lesión que capte gadolinio en una localización diferente a la del brote, realizando este primer estudio de RM al menos 3 meses después del inicio del brote. Si no hay lesión captante en esta RM, se requiere una RM de seguimiento (recomendada 3 meses después del estudio negativo). Una nueva lesión en T2 o una lesión captante cumple la definición de diseminación en el tiempo.</p> <p style="text-align: center;">o</p> <p>Si la RM se realizó antes de los 3 primeros meses del inicio del brote, es necesario realizar una segunda RM 3 meses más tarde del brote, que demuestre una lesión que capte Gadolinio. Si no se observa dicha lesión, es necesario realizar un nuevo estudio no antes de 3 meses, que muestre una nueva lesión captante en T1 o una nueva lesión en T2.</p>
--	--

Teniendo en cuenta la experiencia acumulada durante los 5 años posteriores a la publicación de estos criterios, en el año 2005 se reunió un nuevo comité para reevaluar estos criterios con el objetivo de simplificar y acelerar el diagnóstico sin perder sensibilidad ni especificidad.

La revisión de 2005 de los criterios de McDonald (ver tabla 1.7) modifica los criterios de RM para demostrar la diseminación temporal, haciendo más flexibles sus requerimientos y dándole preferencia a la demostración de nuevas lesiones en T2.

Tabla 1.7. Criterios diagnósticos para la EM. Revisión de 2005 de los criterios de McDonald (Polman et al., 2005).

PRESENTACIÓN CLÍNICA (Brotos y exploración)	Pruebas adicionales necesarias
2 o más brotes ¹ con 2 o más signos clínicos objetivos	Ninguna es absolutamente necesaria (ya existe diseminación en espacio y tiempo)
2 o más brotes ¹ con signos clínicos de 1 sola lesión	Diseminación en el espacio demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • RM (ver criterios adicionales de resonancia 1) <li style="text-align: center;">o • 2 o más lesiones compatibles con EM en RM y LCR positivo* <li style="text-align: center;">o • Aparición de nuevo brote de localización diferente
1 brote ¹ con 2 o más signos clínicos diferentes	Diseminación en el tiempo demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • RM (ver criterios adicionales de resonancia 2) <li style="text-align: center;">o • Segundo brote clínico
1 brote ¹ con 1 solo signo objetivable (presentación monosintomática)	Diseminación en el espacio demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • RM (ver criterios adicionales de resonancia 1) <li style="text-align: center;">o • 2 o más lesiones compatibles con EM y LCR positivo* y Diseminación en el tiempo demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> • RM (ver criterios adicionales de resonancia 2) <li style="text-align: center;">o • Segundo brote clínico
Forma PP	1 año de progresión de la enfermedad (determinado retrospectiva o prospectivamente) y 2 o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - RM cerebral positiva (9 lesiones en T2 o 4 o más lesiones en T2) con PEV positivos**; - RM medular positiva (2 o más lesiones focales en T2); LCR positivo*

(1) Una recaída se define como un episodio de disfunción neurológica cuyo origen es probable que sea una lesión de naturaleza inflamatoria y desmielinizante. Debe haber un registro subjetivo (apoyado en datos objetivos) o una observación objetiva de que el episodio dura al menos 24 horas.

(*) LCR positivo: presencia de bandas oligoclonales en LCR y no en suero (mediante isoelectroenfoque) o elevación del índice de IgG.

(**) PEV anormales: aumento de latencias conservando la amplitud.

También aumenta la importancia de las lesiones medulares para establecer la diseminación espacial por RM (ver tabla 1.8). Para el diagnóstico de una EMPP, en estos criterios revisados ya no es necesario demostrar bandas oligoclonales en el LCR (Polman et al., 2005)

Tabla 1.8. Criterios adicionales de resonancia para la diseminación espacial y temporal.

Revisión de 2005 de los criterios de McDonald (Polman et al., 2005).

<p>1.- Criterios de RM para las anomalías cerebrales y la diseminación en el espacio:</p> <p>Al menos 3 de los 4 criterios de Barkhof et al. (1997) y Tintoré (2000):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 lesión que capte Gadolinio o 9 lesiones en T2 - Al menos 1 lesión infratentorial - Al menos una lesión yuxtacortical - Al menos 3 lesiones periventriculares <p>(Una lesión en la médula puede considerarse equivalente a una lesión infratentorial; una lesión espinal que capte gadolinio es equivalente a una lesión cerebral que capte gadolinio; una lesión espinal puede contribuir junto con las lesiones cerebrales a alcanzar el número requerido de lesiones en T2)</p>	<p>2.- Criterios de RM de diseminación en el tiempo de las lesiones:</p> <p>Detección de lesiones que se realcen con gadolinio al menos 3 meses después del primer evento clínico, si la captación de contraste no se produce en la lesión causante de la primera manifestación clínica.</p> <p style="text-align: center;">o</p> <p>Detección de una nueva lesión en T2 que aparezca en cualquier momento con relación a una RM de referencia realizada al menos 30 días después del primer evento clínico.</p>
--	--

1.9.2. Pruebas paraclínicas

Las exploraciones por **imágenes de RM**: muestran anatómicamente los focos de desmielinización (Cambier et al., 2000). El factor más importante que proporcionan estas imágenes es el contenido de agua. Lo que favorece la visualización de las placas de EM es su alto contenido de agua y el déficit de lípidos, lo que retarda el tiempo de relajamiento de la resonancia de hidrógeno. Esta técnica discrimina muy bien entre lo gris y lo blanco a causa de las diferentes densidades de protones. En la RM se dan distintas situaciones técnicas (Rivera, 2001a):

Fase T_1 (recuperación de inversión): el aumento en el contenido de agua se manifiesta con imágenes oscuras, y las lesiones crónicas permanentes como consecuencia del daño tisular en la sustancia blanca o gliosis fibrilar se visualiza como ‘hoyos negros’ o zonas hipodensas (Rivera, 2001a), es decir que las secuencias potenciadas en T_1 , sin la administración de una sustancia de contraste tienen la capacidad de diferenciar entre lesiones desmielinizantes con poca destrucción tisular e isointensas con la sustancia blanca normal, de las que tienen una destrucción tisular más severa y son hipointensas (van Walderveen et al., 1995).

Fase T_2 (imágenes pesadas): se reflejan regiones de señales hipertensas brillantes en regiones periventriculares. Aunque no se puede determinar en esta fase la cronología en la que se establecieron, sí se puede establecer la ‘carga’ o acumulación de lesiones (Rivera, 2001a).

La técnica T_2 de RM convencional en estudios como los de Arnett et al. (1994), Foong et al. (1997), Swirsky-Sacchetti et al. (1992) y Rovaris et al. (1998), ha resultado aportar poca información sobre el sustrato patológico de las lesiones en la EM, que puede ir desde el edema y la inflamación hasta la desmielinización intensa y la pérdida axonal (Bruck et al., 1997; Lucchinetti et al., 1996; McDonald, Miller, & Barnes, 1992).

Flair (Fluid Attenuation Inversión Recovery) o recuperación de inversión de atenuación líquida: mejora la visualización de las lesiones en la región periventricular mediante la atenuación de la señal generalmente brillante del LCR producida por una imagen común de T₂ (Rivera, 2001a).

Fase T₁ con gadolinio-DTPA inyectado endovenosamente: este agente se encarga de reforzar las lesiones activas donde la barrera hematoencefálica se ha roto. Este reforzamiento patológico es un indicador de anormalidad de la permeabilidad vascular, lo que señala inflamación aguda en el contexto de EM. Estas lesiones reforzadas indican exacerbaciones clínicas en las formas progresivas de EM (Rivera, 2001a). Esta sustancia de contraste ayuda a distinguir las nuevas placas de las antiguas (Fernández, 2000a).

Estudios realizados (Foong et al., 2000) con RM convencional no han encontrado una correlación entre la extensión lesional total y variables clínicas como la discapacidad física, duración de la enfermedad y duración de la fase progresiva. Por lo que se puede apreciar, las estimaciones de la carga lesional que se realizan a través de imaginología convencional no proporcionan un cuadro completo del verdadero estado lesional de la sustancia blanca en pacientes con EM (Filippi & Miller, 1996).

En los últimos años se ha intentado desarrollar y aplicar nuevas técnicas de RM que permitan detectar aquellas lesiones macro o microscópicas cuyo sustrato patológico mejor se correlaciona con el grado de discapacidad clínica, como es el caso de la desmielinización grave y la destrucción axonal (Rovira-Canellas, Alonso-Farre, & Rio-Izquierdo, 2000). Estudios realizados con otras técnicas de RM han mostrado que el daño en la sustancia blanca de apariencia normal, que no se detecta por las técnicas convencionales (Filippi et al., 1995; Fu et al., 1998; Loevner et al., 1995; Narayana, Wolinsky, Jackson, & McCarthy, 1992), podría ser la explicación de la incapacidad observada en la EM (Filippi et al., 1995; Fu et al., 1998).

Una nueva técnica que se está empezando a utilizar ahora para la investigación de esta enfermedad es la **resonancia magnética con espectroscopia (RME)**. Es una técnica que proporciona información sobre la bioquímica del cerebro en la EM (Fernández, 2000a) en áreas con apariencia normal (Rivera, 2001a), permitiendo determinar ‘in vivo’ la concentración de diferentes metabolitos en áreas concretas de un tejido. La detección de la pérdida neuronal se debe a la variación en la concentración del metabolito N-acetil-aspartato (NAA) (Grossman, Lenkinski, Ramer, Gonzalez-Scarano, & Cohen, 1992; Narayana et al., 1992). Este aminoácido que refleja daño tisular, está localizado únicamente en las neuronas y axones del cerebro adulto (Rivera, 2001a). En las placas crónicas, en las que predomina este metabolito, disminuye su concentración, indicando una destrucción neuronal. En cambio en las placas agudas, en las que predomina el edema, las relaciones entre los distintos metabolitos no sufren alteración, o a lo sumo una disminución temporal del NAA debido a la alteración del metabolito de una neurona o al efecto dilutorio producido por el edema (Davie et al., 1994; Narayana et al., 1992).

El objetivo de esta técnica es conseguir diferenciar entre inflamación, desmielinización y pérdida axonal (Matthews, Francis, Antel, & Arnold, 1991; Miller et al., 1991) ya que la RM convencional visualiza una sustancia blanca de apariencia normal en un individuo con aparente deterioro clínico, mientras que una disminución del 75% del NAA mediante RME sí confirma el daño axonal y neuronal antes de ser visible con RM convencional (Rivera, 2001a).

El proceso de desmielinización de una placa aguda también se puede estudiar a través de las variaciones en la concentración de lípidos móviles (Davie et al., 1994; Koopmans et al., 1993; Larsson et al., 1991) ya que la degradación de la mielina y las estructuras de la membrana aumenta temporalmente su señal de resonancia.

Como la médula espinal normalmente se encuentra afectada desde un punto radiológico, aunque no siempre se manifieste clínicamente, sigue siendo necesario el

empleo de la RM convencional, ya que la RME no puede aplicarse en ese punto del neuroeje (Rivera, 2001a).

La **Resonancia magnética con transferencia (RMT)** es una técnica de RM que se basa en los tiempos de relajación (T_1) y transversal (T_2) (Dousset et al., 1992). El mecanismo consiste en el intercambio de magnetización entre los protones de agua y los que forman parte de macromoléculas grandes y con poca movilidad, como la mielina (Dousset et al., 1992; Rivera, 2001a). Esto produce una señal de resonancia en forma de curva de campana reflejando toda la actividad de transferencia molecular del cerebro. A medida que hay una pérdida estructural como consecuencia del avance de la enfermedad, la curva disminuye en tamaño y se lateraliza hacia la izquierda (Rivera, 2001a). Esta técnica proporciona datos cuantitativos sobre la concentración de mielina en el parénquima encefálico (Dousset et al., 1992). La RMT en las lesiones agudas de EM indica poca destrucción miélica, así como en las lesiones crónicas, en las que hay una importante desmielinización, se percibe una destrucción miélica severa (Dousset et al., 1992), hecho que a veces pasa también en las lesiones agudas, pero que no se debe a la existencia de una severa desmielinización sino al desarrollo agudo de edema intersticial que forma cavidades en el parénquima cerebral. Esto se diferencia de la lesión crónica al mostrar un realce periférico después de administrar el contraste, además de ser reversible en poco tiempo (Rovira, Alonso, Cucurella, & et al., 1995; Rovira, Alonso, Cucurella, & et al., 1997). Tanto la RMT como la RME, identifican la presencia de alteraciones en la sustancia blanca de apariencia normal, que se vincula con la existencia de lesiones desmielinizantes microscópicas (Hiehle, Jr. et al., 1994).

Las lesiones de EM que se han observado en la RM con la técnica T_1 representan áreas con una marcada discontinuidad tisular (Bruck et al., 1997; van Walderveen et al., 1998). Estudios realizados, indican que la carga de lesiones hipointensas que se observan con la técnica T_1 (Truyen et al., 1996; van Walderveen et al., 1995) y la RMT (Gass et al., 1994; Phillips et al., 1998), podrían ser un indicador mejor de la carga lesional total que la RM convencional, ya que han encontrado una mejor correlación entre el grado de disfunción neurológica y de atrofia cerebral y el valor medio de RMT

de todo el parénquima encefálico, que el obtenido cuantificando la carga lesional medida con la técnica de secuencias potenciadas de T₂. Mediante el análisis de histogramas de la RMT (van Buchem, McGowan, Kolson, Polansky, & Grossman, 1996) se pueden obtener estimaciones de la cantidad e intensidad de la carga lesional micro y macroscópica, ya que puede proporcionar un cuadro más global de la carga lesional en la EM.

Los **Potenciales evocados (PE)** son técnicas que permiten ver si hay alteraciones en la conducción de las vías mielínicas (Cambier et al., 2000). Se basan en la producción de un potencial electrofisiológico evocado, que es capturado por electrodos craneales tras un estímulo específico periférico (Halliday, McDonald, & Mushin, 1972). Estas pruebas muestran el retraso que afecta la propagación de un mensaje sensorial o sensitivo producido por la aparición de una lesión desmielinizante situada en las vías de conducción (Cambier et al., 2000). La característica a destacar es que pueden detectar lesiones que no se pueden visualizar por RM y asintomáticas (Rivera, 2001a), pero ninguno de estos estudios, PE visuales, PE auditivos a tallo cerebral y corteza temporal, PE somatosensoriales de las cuatro extremidades a través de la médula espinal a corteza parietal y P-300, auditivo cognitivo transcalloso a parietales, son preferenciales para el diagnóstico de la EM o para el seguimiento de su curso (Rivera, 2001a).

En más de un 50% de los individuos con EM las alteraciones del sistema inmunológico se reflejan en el LCR (Rivera, 2001a). Analizarlo, permite confirmar la naturaleza inflamatoria del proceso, ya que se puede ver si contiene anomalías celulares y químicas propias de la enfermedad como un mayor número de glóbulos blancos en sangre, un aumento de la PBM y un anticuerpo llamado inmunoglobulina G (NINDS, 2002). Desde la llegada de la RM, esta prueba ya no puede considerarse esencial para el diagnóstico de la EM (Rivera, 2001a).

La **fracción parenquimatosa cerebral (FPC)** utiliza técnicas de medición de volúmenes de la estructura tisular y tamaño ventricular (Rivera, 2001a). La

cuantificación del volumen cerebral se calcula basándose en las imágenes transversales potenciadas en T₁ a las que se les aplica programas semiautomáticos de segmentación. Así se proporcionan datos cuantitativos precisos y reproducibles del volumen del parénquima encefálico, es decir del grado de atrofia cerebral (Losseff et al., 1996a), el cual se ha visto por estudios longitudinales que se correlacionan estrechamente con el grado de disfunción clínica (Losseff et al., 1996a). En las formas progresivas de EM viene bien para controlar la pérdida total de tejido cerebral (Rivera, 2001a).

La **medición del área transversal de la médula cervical**, sirve para cuantificar su grado de atrofia (Losseff et al., 1996b), especialmente en la forma progresiva de la EM y más concretamente en la forma PP si se ha presentado al principio clínica medular, ya que en estos pacientes la pérdida axonal encefálica es escasa (Thompson et al., 1997).

La utilización de forma combinada de las distintas técnicas de RM permite determinar los cambios patológicos que se producen en el SNC a causa de la EM. La RM se ha convertido en la técnica más utilizada para evaluar la actividad de la enfermedad a corto y a largo plazo. Su objetivo en un futuro próximo es evaluar la efectividad de un determinado tratamiento para variar la evolución natural de la enfermedad, y la detección precoz de resistencias. Pero todavía es necesario estandarizar los parámetros de RM para poder monitorizar individualmente de manera precisa, sencilla, disponible y reproducible a los pacientes de EM (Rovira-Canellas et al., 2000).

1.9.3. Diagnóstico diferencial

Ninguna de estas exploraciones es específica para el diagnóstico de EM (Cambier et al., 2000) y la mayoría de las patologías que pueden sugerir una EM tienen un diagnóstico positivo en las pruebas de laboratorio y neuroimagen (Comité Ad-hoc del Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología,

2007), por eso es necesario descartar otras patologías con cuadros similares como el lupus, neurosarcoidosis o la enfermedad de Behçet, (Cambier et al., 2000). Cummings y Benson (1984) han observado que el perfil de déficit cognitivo y comportamental de pacientes con EM es bastante similar al de los pacientes con un cuadro de demencia subcortical. Esta patología se caracteriza por una lentificación de la velocidad de procesamiento de la información, alteración de las funciones ejecutivas, problemas de memoria, una pobre abstracción y resolución de problemas (Rao, Hammeke, McQuillen, Khatri, & Lloyd, 1984), alteraciones del humor y de la personalidad (Perea, Ladera, & Echeandía, 2001). Esta sintomatología clínica está relacionada con la ubicación subcortical de la afectación desmielinizante producida por la EM. El diagnóstico diferencial de la EM con la demencia subcortical se expondrá en el apartado *2.1.- Antecedentes históricos y situación actual*, del capítulo 2 de este trabajo.

El diagnóstico de EM únicamente se puede establecer si se han descartado los posibles diagnósticos diferenciales de patologías específicas que podrían explicar la sintomatología clínica del paciente. Incluso en los casos en los que parece muy obvio un diagnóstico de EM, es imprescindible descartar entre otras, las enfermedades autoinmunitarias sistemáticas (Comité Ad-hoc del Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología, 2007).

En el caso de la EMRR, hay mucha amplitud de enfermedades capaces de producir manifestaciones clínicas y/o lesiones multifocales y recurrentes, con las que se podría hacer un diagnóstico diferencial. Pero con la EMPP, el abanico de posibilidades es mayor, lo que plantea más dudas (Comité Ad-hoc del Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología, 2007).

Para hacer el diagnóstico diferencial habría que descartar las siguientes enfermedades específicas y poco frecuentes (Comité Ad-hoc del Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología, 2007):

Enfermedades inflamatorias

- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedad de Behçet
- Enfermedad de Sjögren
- Sarcoidosis
- Enfermedad de Eales
- Enfermedad de Dèvic

Enfermedades infecciosas

- Enfermedad de Lyme
- Neurosífilis
- Enfermedad de Wipple
- Paraparesia espástica tropical
- Infección por VIH
- Otras infecciones víricas

Enfermedades vasculares

- Síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario y otros estados de hipercoagulabilidad
- Embolia múltiple
- CADASIL
- Malformaciones vasculares cerebrales o medulares
- Vasculitis primaria del SNC
- Síndrome de Susac

Enfermedades degenerativas y genéticas

- Ataxia y paraplejías hereditarias

Enfermedades metabólicas

- Defecto de vitamina B12
- Adrenoleucodistrofia

- Leucodistrofia metacromática
- Citopatía mitocondrial
- Defecto adquirido de cobre
- Enfermedad de Fabry

Encefalomiелitis aguda diseminada

Síndromes paraneoplásicos

Otros

- Mielopatía cervical
- Arnold-Chiari

No hay un consenso sobre las exploraciones que hay que realizar para hacer el diagnóstico diferencial, eso dependerá de la edad, presentación clínica, evolución, hallazgos en la RM, etc (Comité Ad-hoc del Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología, 2007).

1.10.- TRATAMIENTOS

En el campo de la EM aunque se ha avanzado mucho en el conocimiento de la etiopatogenia, en los estudios epidemiológicos, en el desarrollo de técnicas diagnósticas y en la ampliación de líneas terapéuticas, quizá no somos conscientes de estos avances. El motivo posiblemente sea porque en el fondo sabemos que no hemos encontrado un tratamiento curativo y hoy por hoy solo podemos paliar los síntomas (Ramo-Tello et al., 2000). Estos tratamientos los podemos clasificar en tratamientos con base inmunológica, tratamientos sintomáticos y tratamientos rehabilitadores (Fernández et al., 2000a).

1.10.1.- Tratamientos farmacológicos específicos con base inmunológica

1.10.1.1.- Tratamiento del brote agudo

En el caso de los brotes, el tratamiento con corticosteroides o con hormonas adrenocorticotrópicos (ACTH), son antiinflamatorios que producen una rápida mejoría en los síntomas agudos. Actualmente el tratamiento con ACTH se prefiere sustituir por metilprednisolona porque el efecto es más rápido e intenso. Todavía no se ha demostrado que el uso crónico de corticosteroides, de forma diaria o mensual, disminuya el número de brotes o evite la progresión de la enfermedad. Lo que sí se ha visto es la aparición de efectos secundarios importantes, por eso no se recomienda su uso a largo plazo. Para el tratamiento del brote, de momento no se han encontrado otros antiinflamatorios importantes (Fernández et al., 2000a; Ramo-Tello et al., 2000).

Otra alternativa para los pacientes con brotes graves de EM que no responden a altas dosis de corticosteroides es la Plasmaféresis (Thompson & Noseworthy, 1996; Weinshenker et al., 1999). Este método consiste en sacar sangre al paciente y eliminar del plasma algunos de los agentes supuestamente implicados en la patogenia de la EM (Fernández et al., 2000a). Estas sustancias se quitan y se realiza una nueva transfusión del plasma al paciente. Este procedimiento, todavía en experimentación (NINDS, 2002), es un método invasivo con graves efectos secundarios (Izquierdo et al., 2003).

1.10.1.2.- Tratamiento para modificar la historia natural de la enfermedad

Cuanto antes se intervenga, mejor se puede prevenir que la placa de EM lleve a la lesión final. El tratamiento antiviral consiste en utilizar fármacos antivirales activos contra algunos de los virus relacionados con la patogenia de la EM, con el fin de frenar de forma inespecífica desde su origen la respuesta inmune patológica del organismo ante posibles agentes virales (Fernández et al., 2000a).

I.- Inhibición inespecífica del sistema inmune:

A) Inmunosupresores:

En pacientes con EM en forma progresiva con brotes intercalados o no, el tratamiento de elección es la Azatioprina (AZA), derivado de la mercaptopurina con efectos inmunosupresores no específicos por su acción antimetabolitos de la purina, que se administra vía oral (Fernández et al., 2000a). Se tolera bien y tiene pocos efectos secundarios agudos, normalmente gastrointestinales y hematológicos, o crónicos como el aumento de riesgo de neoplasia (Ramo-Tello et al., 2000).

Otros tratamientos inmunosupresores utilizados o que están en estudio por no estar claro como influyen en el curso de la enfermedad son el Metotrexate (MTX), Ciclofosfamida (CF), Mitoxantrone (MITOX), Ciclosporina, FK506 y Deoxispergualina. El problema de estos fármacos son los efectos colaterales (Ramo-Tello et al., 2000; Rivera, 2001b).

La irradiación linfoide total, englobada también en este tipo de tratamientos, es un proceso en el que irradian los nódulos linfáticos del paciente con rayos x en pequeñas dosis durante varias semanas para destruir el tejido linfoide que esta implicado en la degeneración de tejidos en la EM (NINDS, 2002). Este proceso incluye la irradiación del tronco desde el cartílago tiroideo hasta la primera vértebra lumbar protegiendo la médula y los pulmones (Fernández et al., 2000a). Actualmente este tratamiento no se considera recomendable debido a los importantes efectos secundarios que se producen (infecciones graves, amenorrea) y los pocos beneficios producidos (Noseworthy, O'Brien, Van Engelen, & Rodriguez, 1994; Polman & Hartung, 1995).

Otro tratamiento es el uso de anticuerpos monoclonales. Son anticuerpos idénticos, específicos de un solo antígeno, que se producen en el laboratorio para inyectarlos al paciente y que alteran la respuesta inmunológica (NINDS, 2002). Recientemente ha sido autorizado en España un nuevo fármaco, el Natalizumab, un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión, que ha demostrado su eficacia para

reducir tanto los brotes, como la discapacidad y la carga lesional, en pacientes con EMRR y EMPS (Federación española para la lucha contra la esclerosis múltiple – FELEM-, 2006).

La Cladribina, sulfasalazina, micofenolato mofetil, son también otros tratamientos que están siendo utilizados en estudios clínicos pero a los que todavía les falta más ensayos que confirmen sus resultados (Fernández et al., 2000a).

El hecho de que los tratamientos inmunosupresores convencionales no hayan tenido resultados muy satisfactorios puede ser debido a que la erradicación de las células T y B reactivas contra el SNC es incompleta. Por eso se está probando el trasplante de médula ósea para reconstruir un sistema inmune ‘nuevo’. El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos *“requiere una inmunosupresión profunda que podría destruir todas las células autorreactivas y resaltar en una remisión duradera de la enfermedad”* (Fernández et al., 2000, p. 85).

B) Inmunomoduladores:

La linomida es una quinolona oral con actividad inmunomoduladora, con efectos secundarios moderados, pero todavía esta en fase de experimentación (Wise, Lanchbury, & Lewis, 1999).

Las inmunoglobulinas inespecíficas intravenosas (IVIg) están preparadas con plasma de sujetos sanos, con los que contienen multitud de antiidiotipos (anti-anticuerpos). Entre los muchos mecanismos de actuación posibles de las IVIg está el de la inactivación de los anticuerpos mediante la administración de estos antiidiotipos y así regular a la baja la respuesta autoinmune (Fernández et al., 2000a). En el caso de la EM, las IVIg podrían resultar beneficiosas porque contienen anticuerpos contra la mielina y contra otras proteínas del SNC (Fernández et al., 2000a). En general las IVIg son bien toleradas aunque pueden tener algunos efectos secundarios como fiebre, malestar general, cefaleas, rash, fallo renal, trombosis y meningitis asépticas (Fernández et al., 2000a).

Respecto a la Plasmaféresis, utilizada en brotes de EM fuertes que no responden a los corticoesteroides, de momento no existen evidencias que recomienden su uso para detener la progresión de la enfermedad (Izquierdo et al., 2003).

Todos estos tratamientos, tanto los inmunosupresores como los inmunomoduladores, inhiben de forma inespecífica el sistema inmunológico, pero también hay otros tratamientos que están dirigidos contra el complejo trimolecular (desensibilización).

II.- Estrategias de desensibilización (Fernández et al., 2000a):

A) Estrategias basadas en el antígeno:

El Copolímero I o acetato de glatiramero, es un péptido sintético que compite por los lugares de unión de las moléculas HLA clase II con la PBM e induce a la proliferación de linfocitos supresores (CD₈) (Ramo-Tello et al., 2000). Este fármaco que se administra vía subcutánea, es una alternativa terapéutica en pacientes que no toleran los IFN (Rivera, 2001b). Otras alternativas son la Mielina oral y la PBM.

B) Estrategias basadas en este receptor de la célula T:

La vacunación con péptidos del RCT y los anticuerpos contra el RCT

C) Estrategias basadas en los antígenos CMH clase II.

D) Estrategias basadas en las moléculas coestimuladoras.

III.- Retirada de linfocitos T activados (Fernández et al., 2000a):

La administración de células autorreactivas mediante irradiación como **vacuna de células T**, es un tratamiento que produce un aumento en los mecanismos de contraregulación inmunológica que inhiben de forma específica la formación de nuevas células T autorreactivas.

IV.- Modificación del sistema de citocinas (Fernández et al., 2000a):

A) Activar las citocinas antiinflamatorias: mediante los IFN. Este tratamiento está indicado para pacientes con formas RR con poco grado de discapacidad ($EDSS < 5,5$) y al menos dos brotes en los dos últimos años. Los IFN son un grupo de 20 glicoproteínas producidas por células del organismo después de infecciones víricas, o de la interacción de estas células con superantígenos y mitógenos. En la EM no se conoce todavía el mecanismo exacto de estas proteínas antivirales. Actualmente son 3 los IFN con los que contamos y que se pueden recombinar:

- IFN beta 1b, subcutáneo
- IFN beta 1a, intramuscular
- IFN beta 1a, subcutáneo

B) Descender las citocinas proinflamatorias: mediante los anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral (TNF alfa) y la linfotoxina (TNF beta) e IFN gamma, el receptor soluble de TNF gamma, y la inhibición de la síntesis: Pentoxifilina y Rolipram.

C) Terapia génica.

V.- Tratamientos de inhibición de la migración a través de la barrera hematoencefálica (Fernández et al., 2000a) :

A) Bloqueo de las moléculas de adhesión: mediante anticuerpos contra las moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, VLA-4, E-L-SELECTINAS).

B) Bloqueo de las quimiocinas.

VI.- Tratamiento de inactivación de mediadores de la inflamación:

Mediante **inhibidores de las metaloproteasas** (Fernández et al., 2000a).

VII.- Promoción de la remielinización:

El tratamiento para inducir la reparación de la mielina se hace mediante **factores de crecimiento, trasplantando oligodendrocitos** para formar mielina nueva o mediante **autoanticuerpos** (Liu et al., 1997). La remielinización inducida por autoanticuerpos puede hacerse estimulando a los oligodendrocitos o las células que secretan los factores de crecimiento necesarios para la supervivencia y diferenciación de los oligodendrocitos o inhibiendo un componente del proceso inmunológico patogénico (Miller, Asakura, & Rodriguez, 1995). Además ahora también se está empezando a considerar el papel que desempeñan las IVIg para promover la recuperación de la mielina (Noseworthy et al., 1994), lo que podría suponer una esperanza para los pacientes con secuelas neurológicas permanentes para las que todavía no hay tratamientos (Polman et al., 1995; Rodriguez & Miller, 1994).

VIII.- Tratamientos de neuroprotección:

A) Inmunoterapia: lo que abre multitud de posibilidades muy prometedoras pero que todavía están en investigación (Fernández et al., 2000a).

B) Tratamientos combinados de varios fármacos que tengan diferentes mecanismos de acción. Estos pueden ser más efectivos a largo plazo que los tratamientos aislados (Confavreux, 2000; Kappos, 1996; Lublin et al., 1996; Mäurer & Rieckmann, 2000). En los ensayos realizados, la combinación de azatioprina con interferón beta 1-a (Moreau, Blanc, Riche, & et al., 1999) e interferón beta 1-b (Fernández et al., 2000b) es muy prometedora.

1.10.2.- Tratamientos farmacológicos sintomáticos

En tanto se sigan investigando tratamientos curativos efectivos para la EM, al paciente hay que tratar de aliviarle los síntomas de la enfermedad (Clanet & Brassat, 2000; Compston, 1998; Paty et al., 1999). A continuación se expone la revisión que hace Fernández y Fernández (2000a) y Rivera (2001b) sobre este tipo de tratamientos.

Para la **espasticidad** se puede utilizar el Baclofeno. Como efectos secundarios tiene el incremento de la debilidad de las extremidades espásticas; efectos neuropsiquiátricos como la euforia, depresión, alucinaciones y confusión; efectos neurológicos como ataxia, temblor y nistagmo; y gastrointestinales como náuseas y diarrea. Pero estos efectos suelen ser temporales al iniciar o incrementar la dosis.

Otros fármacos para este síntoma son la tizanidina, el diazepam y el dantroleno. La treonina, la gabapentina y las inyecciones intramusculares de tóxina botulínica, están todavía en fase de experimentación.

Para la **debilidad**, se está investigando la 4-aminopiridina. Este síntoma, al limitar la movilidad del paciente, es uno de los síntomas más incapacitantes de la EM, al igual que el **temblor**, para el que se utiliza el clonazepam. Sus efectos secundarios son los efectos sedantes y relajantes musculares. Otros compuestos empleados para este síntoma son el propanolol, la isoniazida, la acetazolamida y la gabapentina.

Para el **dolor musculoesquelético** se administran antiinflamatorios esteroideos, para el **dolor paroxístico y sensaciones dolorosas extrañas** se utiliza la carbamazepina, y para el **dolor neurogénico crónico** se emplean analgésicos convencionales, antidepresivos tricíclicos y estimulación nerviosa transcutánea.

Los anticolinérgicos orales como la oxibutinina, propantelina o tolterodina se emplean para las **alteraciones urinarias**, más concretamente para la hiperreflexia del detrusor, así como para la disinergia vesical se utiliza el prazosin.

Para los **problemas de control intestinal** se administra metilcelulosa o un coloide hidrofílico.

En las **alteraciones sexuales** de los hombres es frecuente el uso de sildenafil. Y como terapia alternativa la administración de prostaglandina E1, y sino se aplica una

inyección intracavernosa o el uso de prótesis como último recurso. En la mujer es frecuente la anorgasmia, que puede mejorarse con dispositivos eléctricos vibrátiles; y la falta de lubricación vaginal para la que se recomienda el uso de lubricantes.

Para los **síntomas paroxísticos** como la neuralgia del trigémino y la epilepsia se emplea la carbamacepina y otros fármacos anticonvulsivos.

Para las **alteraciones visuales** se pueden utilizar parches oculares y sedantes.

A los pacientes con **fatiga** se les da amantadina, 4-aminopiridina o modafinilo.

Y para la **depresión**, el uso de antidepresivos puede ayudar mucho a estos pacientes.

Si la monoterapia no es efectiva se pueden combinar varios de estos fármacos.

1.10.3.- Tratamientos farmacológicos para el deterioro cognitivo

La efectividad de tratamientos farmacológicos concerniente a parámetros cognitivos está algo confusa.

Con respecto al tratamiento con corticoesteroides, algunos investigadores han encontrado efectos positivos después de la administración de metilprednisolona (Patzold, Schwengelbeck, Ossege, Malin, & Sindern, 2002), mientras que en estudios como el de Brunner et al. (2005), en el que utilizaron altas dosis de corticoesteroides, encontraron alteraciones en la memoria a largo plazo, aunque no en la memoria a corto plazo ni en la atención.

Algunos autores hablan de una influencia positiva del tratamiento con IFN beta 1a y 1b sobre las alteraciones cognitivas (Barak & Achiron, 2002; Fischer et al., 2000),

mientras que otros estudios no encuentran ninguna correlación (Selby, Ling, Williams, & Dawson, 1998). Esta discrepancia de resultados en las investigaciones con IFN y deterioro cognitivo puede ser debida a las diferencias en la metodología empleada, la heterogeneidad de alteraciones neuropsicológicas de esta población y las complicaciones psicométricas de los tests empleados (Montalban & Rio, 2006).

También se han hecho estudios con el acetato de Glatiramero (Weinstein et al., 1999) y con la IVIg (Barak, Gabbay, Gilad, Sarova-Pinhas, & Achiron, 1999), pero tampoco se ha encontrado una correlación entre estos fármacos y las alteraciones cognitivas.

En investigaciones con tratamientos combinados, Zephir et al. (2005) en pacientes con EM progresiva utilizaron inmunosupresores (ciclofosfamida) en combinación con corticoesteroides (metilprednisolona) durante 6-12 meses, y detectaron alteraciones en la función cognitiva global, habilidades de codificación, planificación e inhibición.

No se han hecho muchos estudios para ver la influencia de los tratamientos sintomáticos sobre las funciones cognitivas. La fisostigmina y la lecitina según algunos estudios pueden mejorar la memoria, pero tiene como inconveniente los efectos secundarios (Leo & Rao, 1988; Unverzagt, Rao, & Antuono, 1991), así como los anticolinérgicos mejoraran la atención, la memoria y las funciones ejecutivas (Greene et al., 2000; Krupp et al., 2004), y el donepezil mejora el aprendizaje y la memoria (Christodoulou et al., 2006). De todas formas los resultados hasta el momento son poco concluyentes.

1.10.4.- Tratamientos rehabilitadores

La Neurorehabilitación está empezando a ocupar su lugar dentro de las disciplinas científicas gracias al aumento del interés en la investigación clínica en este campo.

“La intervención va dirigida a mejorar las funciones dañadas, a mantener o retrasar su deterioro, a optimizar otras funciones relativamente preservadas con el fin de que apoyen o sustituyan a las que están afectadas” (Renom, 2005, p. 58).

Actualmente no hay un tratamiento específico para el deterioro cognitivo y los estudios publicados no proporcionan resultados heterogéneos, por lo que predomina la intervención no farmacológica.

Evaluar la intervención cognitiva es difícil y la comparación entre los diferentes estudios es mucho más aún (Penner & Kappos, 2006). Los datos sobre la eficacia de estos programas se están dando a conocer en la actualidad. Hay estudios que demuestran que una intervención cognitiva específica es mejor que una intervención no específica para mejorar el rendimiento cognitivo (Benedict et al., 2000; Plohmann et al., 1998; Rao, Leo, Bernardin, & Unverzagt, 1991a).

En el estudio de Penner, Kappos y Opwis (2005) se pueden visualizar los efectos del entrenamiento de la atención por imágenes de RM. Además de los beneficios que aporta la intervención específica sobre la atención (Plohmann et al., 1998), Haupts et al. (2007) demostraron la eficacia de la rehabilitación sobre la memoria con una intervención que duró alrededor de 4 meses.

La intervención cognitiva también se ha visto que influye de manera positiva en los aspectos conductuales (Benedict et al., 2000). Thomas, Thomas, Hillier, Galvin y Baker (2006) revisaron 16 estudios relevantes sobre EM con diferentes objetivos, de los cuales no pudieron extraer una conclusión definitiva, pero lo que sí evidenciaron fue que la terapia cognitiva conductual puede ayudar en el afrontamiento de la enfermedad y en la depresión a pacientes con EM. Y es que el beneficio de la intervención cognitiva no solo va enfocado a mejorar el rendimiento cognitivo en sí mismo, sino que también consigue aumentar el éxito de la intervención neurorrehabilitadora a nivel global (Renom & Sastre-Garriga, 2006).

Para la rehabilitación cognitiva se emplean los métodos de restauración, compensación y holístico. Estos procedimientos son realizados dentro de un contexto interdisciplinario y multimodal, deben ser personalizados a cada paciente, y con carácter ecológico.

Las técnicas de restauración consisten en mejorar las funciones cognitivas alteradas por medio del entrenamiento de una o varias funciones cerebrales de forma repetida, basándose en la idea de que sí se estimulan de forma simultánea dos áreas cerebrales desconectadas por una lesión, éstas vuelven a reconectarse gracias a la plasticidad cerebral y a la reorganización cortical (Renom et al., 2006). Esto ha resultado eficaz en la rehabilitación de la atención, la velocidad de procesamiento de la información, las funciones visuoespaciales y en algunos aspectos del lenguaje (Plohmann et al., 1998), aunque no para las alteraciones de la memoria en pacientes con EM (Chiaravalloti, Demaree, Gaudino, & DeLuca, 2003). Robertson y Murre (1999) han afirmado que el cerebro dañado utiliza los mismos mecanismos y procesos de plasticidad cerebral que el cerebro que no tiene ningún tipo de daño.

Las técnicas de compensación consisten en introducir nuevos patrones de ejecución de tareas en la vida cotidiana del paciente para compensar esos déficits. Los principios de ahorro de energía, estrategias de autoinstrucción, patrones de secuenciación motora, reglas mnemotécnicas, refuerzo de la metacognición y la utilización de ayudas externas (agendas, libretas, etc.), son técnicas de compensación que se deben practicar con el paciente y los familiares, y luego generalizar para la vida cotidiana, para lo cual es necesaria cierta preservación de la capacidad cognitiva del paciente (Renom et al., 2006).

El método holístico es un procedimiento integral en el que se combinan intervenciones relacionadas con aspectos cognitivos, emocionales, motivacionales e interpersonales, y va dirigido tanto a pacientes como familiares. Se utilizan programas

de educación y asistencia psicológica, neuropsicoterapia, técnicas pragmáticas y grupos de autoayuda (Renom et al., 2006).

La rehabilitación cognitiva debería ser una parte del tratamiento de la EM que comienza nada más ser diagnosticada, en el que además de dirigirse al paciente debe incluirse a la familia (Amato, Portaccio, & Zipoli, 2006).

Este tipo de rehabilitación junto con tratamientos complementarios como la fisioterapia, logopedia, terapia ocupacional, dietas nutricionales, etc., y otras alternativas terapéuticas como los tratamientos específicos y sintomáticos, pueden producir una remisión de los síntomas, facilitar la recuperación funcional de las discapacidades físicas y contribuir a mejorar la minusvalía, favoreciendo así la calidad de vida del paciente y de su grupo familiar. Es decir que la neurorrehabilitación debe considerarse como una forma de tratamiento integral de la enfermedad, con un enfoque multidisciplinar que puede reforzar los beneficios obtenidos con otros tratamientos, haciéndose más necesaria a medida que la enfermedad progresa (Cáceres, 2000).

El programa de tratamiento debe adaptarse al perfil de alteración del paciente de EM y a un modelo teórico subyacente. La eficacia de la intervención se fundamenta en los principios de neuroplasticidad. Este tipo de tratamiento debe formar parte de una propuesta de trabajo rehabilitadora cuyos beneficios generalice a la vida diaria (Renom, 2005). Para ello es importante potenciar la conciencia del déficit con el fin de aumentar la motivación para la rehabilitación y optimizar el grado de independencia y participación (Noe et al., 2005).

Es importante mantener la actividad social, profesional y familiar, siempre que sea posible, excepto durante un brote en el que sí está justificado el reposo (Cambier et al., 2000).

Las investigaciones van dirigidas a conseguir una terapia triple: que mejore la recuperación del paciente después de un ataque, que evite o reduzca el número de

brotos, y que frene la progresión de la enfermedad (NINDS, 2002). Dado que la EM es una enfermedad que afecta a adultos jóvenes que se encuentran en una etapa decisiva de su vida, en la que inician sus estudios superiores, un trabajo, el establecimiento de una familia, etc.; y que la enfermedad puede tener un impacto físico, neuropsicológico, emocional y social importante, es necesario trabajar desde una perspectiva multidisciplinar para poder ofrecer una intervención terapéutica adecuada.

2.- FUNCIÓN COGNITIVA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

2.- FUNCIÓN COGNITIVA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

2.1.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y SITUACIÓN ACTUAL

La alteración de las funciones superiores se conoce desde las primeras descripciones de Vulpian y Charcot en 1868, cuando afirman *“hay una notable disminución de la memoria; los conceptos se forman lentamente; las facultades intelectuales y emocionales están alteradas”* (Charcot, 1877).

El primer estudio sobre la presencia de deterioro cognitivo en EM data de 1929, realizado por Ombredane. En ese estudio se encontró una alteración global en el 72% y una demencia en el 12% de los enfermos.

En las primeras investigaciones sobre este tema, no se hacía ninguna distinción entre alteraciones cognitivas y trastornos afectivos, se englobaba todo en “síntomas mentales”. A partir de 1960 se empiezan a utilizar los tests neuropsicológicos como instrumentos de evaluación de las funciones superiores, y ya en los 70 se empieza a diferenciar entre alteraciones cognitivas y trastornos psicoafectivos provocadas por la EM. Pero no es hasta los años 80, cuando realmente se empieza a ver un progreso en el tema, intentando correlacionar los déficits detectados por los tests neuropsicológicos y las áreas lesionadas visualizadas con las técnicas de neuroimagen (Richardson, Robinson, & Robinson, 1997).

Además de la discapacidad física, la disfunción cognitiva es uno de los síntomas de mayor relevancia en la EM, ya que según algunos estudios realizados afecta del 54% al 65% de todos los pacientes que sufren esta enfermedad (Arnett et al., 1997; Pelosi, Geesken, Holly, Hayward, & Blumhardt, 1997; Rao, 2004; Arnett et al., 1997; Fischer et al., 2000; Pelosi et al., 1997; Peyser, Rao, LaRocca, & Kaplan, 1990; Rao, 2004). Otros estudios proporcionan datos muy parecidos, alteraciones cognitivas en un 50% de

los pacientes con esta patología, pudiendo llegar a un 64% a lo largo de la evolución de la enfermedad (Fischer et al., 2000; Peyser et al., 1990), incluso desde fases muy precoces de la misma (Amato et al., 1995).

Hay pocos estudios que proporcionen datos sobre la frecuencia de las alteraciones neuropsicológicas y el modelo de disfunción. Los estudios han demostrado que los trastornos cognitivos en EM son heterogéneos y no uniformes, encontrándose los déficits más frecuentes en la atención (Janculjak, Mubrin, Brinar, & Spilich, 2002), memoria y aprendizaje (Santiago et al., 2006), funciones visuoespaciales (Vleugels et al., 2000), funciones ejecutivas (Beatty & Monson, 1996; Fischer, 2001; Izquierdo et al., 2003), velocidad de procesamiento de la información (Fischer, 2001; Santiago et al., 2006) y lenguaje (Arnett et al., 1997; Drake et al., 2002; Pelosi et al., 1997; Rao et al., 1991a), de forma aislada o en combinación con otros déficits (Fischer, 2001; Rao et al., 1991b). Las agnosias visuales son raras (Fischer, 2001). La falta de conciencia del déficit cognitivo, generalmente asociada a las funciones ejecutivas (Goverover, Chiaravalloti, & DeLuca, 2005), también es frecuente, y sin embargo está infradiagnosticada (Renom et al., 2006).

A pesar de la variabilidad de alteraciones neuropsicológicas que se pueden dar entre los sujetos durante la evolución de la enfermedad, la remisión de los déficits cognitivos son poco probables (Kujala, Portin, & Ruutinen, 1997), excepto cuando éstos van asociados a brotes, que dependiendo del mismo pueden ser reversibles (Foong et al., 1998).

Hay pocos trabajos que se dediquen a estudiar el impacto de la alteración cognitiva sobre la calidad de vida, y sin embargo la alteración cognitiva es una de las mayores causas de discapacidad en la EM (Bagert, Camplair, & Bourdette, 2002) y un predictor de la restricción de la participación en las actividades de la vida cotidiana, ya incluso en las primeras fases de la enfermedad (Amato et al., 1995). Rao et al. (1991b) compararon un grupo de pacientes con EM, con y sin deterioro cognitivo, y encontraron que los pacientes con deterioro cognitivo tenían menos probabilidad de estar trabajando,

participaban en menos actividades sociales y vocacionales, referían más disfunción sexual, tenían más dificultades para las tareas domésticas y presentaban más psicopatología, que los pacientes con EM que no tenían deterioro cognitivo. En esta enfermedad el impacto de los déficits cognitivos en la vida cotidiana de los pacientes puede ser incluso mayor que el de la discapacidad física (Renom et al., 2006).

Estos resultados son lógicos teniendo en cuenta que *“las rutinas cotidianas, la comunicación, el trabajo, las tareas domésticas y familiares y las actividades vocacionales requieren un rendimiento cognitivo muy alto. Para ser competente en estos ámbitos es necesario integrar y procesar los estímulos rápidamente, ser hábil recordando y relacionando la información para sacar conclusiones, y tener iniciativa, flexibilidad mental y una conducta apropiada”* (Renom et al., 2006, Impacto de la alteración cognitiva en los pacientes con EM).

Las alteraciones en la atención y en la concentración pueden provocar el estar distraído y dificultar la focalización, problemas para terminar una idea o una tarea, encontrarse disperso mientras se organizan las ideas o el lugar, y confusión. Las alteraciones en el procesamiento de la información dan lugar a dificultades para procesar información mientras se lee, se estudia o se trabaja. Las alteraciones en la memoria implican olvidos de números de teléfono, nombres de personas y pérdida de objetos. Las alteraciones en las funciones ejecutivas y pensamiento conceptual dificultan la comprensión de instrucciones, conversaciones y situaciones sociales. Las alteraciones en el aprendizaje provocan dificultades para aprender cosas nuevas. Y las alteraciones en el lenguaje dan lugar a dificultades en la fluidez verbal (Shevil & Finlayson, 2006). Tampoco hay que olvidarse de la falta de conciencia del déficit cognitivo, el cual influye en la intervención neurorrehabilitadora (Renom et al., 2006), ya que estos pacientes tienen reducida la habilidad para adquirir y utilizar estrategias compensatorias (Goverover et al., 2005).

Normalmente la EM aparece al inicio de la edad adulta, pero en un 5% de los casos lo hace durante la infancia (Amato et al., 2008). Los resultados del estudio de

Amato et al. han encontrado un mayor porcentaje de niños con EM con coeficientes intelectuales menores de 70, y con signos de deterioro cognitivo y alteraciones en lenguaje, con respecto a un grupo control de niños sanos. Por lo que estos autores afirman que los niños que desarrollan la enfermedad antes, tienen más probabilidades de tener coeficientes intelectuales menores, además de problemas de memoria y atención, que los niños cuyos primeros síntomas aparecen más tarde.

En general las alteraciones cognitivas en la EM son menos graves que las producidas en otros procesos demenciales. Muchos de los pacientes no tendrán déficits cognitivos o serán mínimos. Y otros presentarán déficits aislados en algunas áreas cognitivas (Rao et al., 1984; Rao, Reingold, Ron, Lyon-Caen, & Comi, 1993b). En este caso, al estar localizadas las lesiones, estas se presentan en un único hemisferio y en muchas ocasiones en una parte del mismo (García-Moreno et al., 2001). Y solo menos del 10% de los pacientes con EM presentará una demencia importante, que afectará a múltiples áreas cognitivas (Rao et al., 1984; Rao et al., 1993b), un 3,7% según Rodríguez et al. (1994). En estos casos las alteraciones se observarán cuando la lesión sea amplia y generalmente bilateral (García-Moreno et al., 2001).

En los casos más graves en los que el deterioro cognitivo es más evidente, hay investigadores que clasifican la EM dentro del cuadro de la demencia subcortical (Andreu-Català et al., 2008; Perea et al., 2001; Rao et al., 1991a; Rao et al., 1991b; Ron & Feinstein, 1992) o frontosubcortical (Rao et al., 1991a), que se corresponde con enlentecimiento intelectual (bradipsiquia), problemas de atención, alteraciones de razonamiento abstracto, fallos en la resolución de problemas y alteración en la memoria (Rao et al., 1984), además de descenso gradual de las capacidades cognitivas sin signos de alteración de las áreas asociativas corticales; disartria, hipofonía, micrografía; alteración de la secuenciación; apatía, depresión, irritabilidad; ausencia de afasia, apraxia y agnosia; afectación de la habilidad en manipular conocimientos adquiridos; y afectación extrapiramidal (Perea et al., 2001).

En un estudio realizado sobre EMPS (Andreu-Català et al., 2008) a los investigadores les sorprendió encontrar algunas de estas alteraciones, ya descritas en la forma RR (Ruggieri et al., 2003) y los SCA (Achiron & Barak, 2003; Pelosi et al., 1997), sin un rendimiento bajo en el test de deterioro cognitivo MEC (Lobo, Ezquerro, Gomez, Sala, & Seva, 1979), empleado sobre todo en demencias corticales, como la demencia tipo Alzheimer.

El concepto de demencia subcortical implica hacer una distinción entre la neuroanatomía de ésta con respecto a la de las patologías corticales, distinción difícil dada la múltiple interconectividad córtico-subcortical que existe en nuestro cerebro (Calabrese & Penner, 2007). Hay estudios que demuestran la implicación subcortical en demencias corticales como la demencia tipo Alzheimer (Arendt, Bigl, Arendt, & Tennstedt, 1983) y otros que demuestran lo contrario, la existencia de alteraciones corticales siendo una patología subcortical como es caso de la enfermedad de Parkinson (Boller, Mizutani, Roessmann, & Gambetti, 1980) o la enfermedad de Huntington (McCaughey, 1961). Estudios recientes han demostrado que las lesiones de sustancia gris y blanca contribuyen a una disfunción cognitiva en EM (Sanfilipo, Benedict, Weinstock-Guttman, & Bakshi, 2006).

Drake et al. (2002) sugieren que los trastornos neuropsicológicos en esta patología surgen como consecuencia de la desmielinización de las vías de la sustancia blanca procedentes del córtex prefrontal, junto con la atrofia del cuerpo calloso. Las placas de EM, que se encuentran generalmente en el lóbulo frontal y en la sustancia blanca periventricular lateral, dificulta el flujo distal de los caminos colinérgicos corticales (Selden, Gitelman, Salamon-Murayama, Parrish, & Mesulam, 1998), por lo que se deduce que el deterioro cognitivo en la EM no es solamente de tipo subcortical (Landete et al., 2001; Leocani et al., 2000) como se ha definido clásicamente (Rao et al., 1991a; Rao et al., 1991b; Ron et al., 1992), ya que se ha visto que también pueden estar afectadas áreas específicas. Comi y Martinelli (1998) afirman que en fases avanzadas de la enfermedad, las lesiones caracterizadas por la pérdida axonal afectan a amplias zonas

de sustancia blanca, produciendo una desaferentización entre varias áreas corticales de asociación, al igual que entre áreas corticales y subcorticales.

Los déficits cognitivos en EM pueden ser debidos a interrupciones múltiples de diferentes sistemas de fibras que interactúan entre sí, mientras que el concepto de demencia diferencia entre cortical y subcortical ya que conlleva una pérdida global de funciones intelectuales (como ocurre en el caso de la demencia tipo Alzheimer, donde el deterioro intelectual es muy homogéneo). Dado que en la EM hay diferencias entre los índices verbales y manipulativos solo se podría englobar en esta categoría a un pequeño número de pacientes con EM (Calabrese et al., 2007).

Por todo ello se ha sustituido al tradicional patrón frontosubcortical y Calabrese y Penner (2007) proponen el término “*síndrome de desconexión múltiple*”, que señala que más de un área cognitiva puede estar interrumpida en su circuito aferente o eferente produciendo una variedad de alteraciones neuropsicológicas.

Además, estudios en los que se ha combinado la RM y la neuropatología han demostrado la presencia de implicación de la sustancia gris tanto en la EMPP (Sastre-Garriga et al., 2004) como en la EMRR (Chard et al., 2002), incluso en fases tempranas de la enfermedad. La atrofia de la sustancia gris puede ser incluso mayor que la de la sustancia blanca como han demostrado los estudios de Sastre-Garriga et al. (2005) para la EMPP y Tiberio et al. (2005) para la EMRR. Un 25% de todas las lesiones visibles en la RM pueden estar situadas en el córtex (Kidd et al., 1999), y el daño en la sustancia gris puede afectar también a estructuras profundas del tálamo (Cifelli et al., 2002).

Antiguamente, se relacionaba el deterioro cognitivo en pacientes con EM con fases tardías de la enfermedad. El deterioro cognitivo aparece incluso en las fases tempranas o formas benignas de la enfermedad, aunque normalmente es leve y de comienzo insidioso. Este deterioro puede pasar inadvertido por las limitaciones derivadas de la incapacidad física y las alteraciones del estado de ánimo, y porque al aparecer el lenguaje intacto, parece que las funciones superiores están conservadas (de

Castro et al., 2002). Hay estudios que informan de alteraciones cognitivas en fases tempranas en un 26% de los pacientes con EM (Amato et al., 2001) y otros de un 54% (Achiron et al., 2003). En estudios como el de Amato et al. (1995) después de cuatro años de seguimiento, se vio que en etapas tempranas ya podían aparecer los primeros déficits cognitivos en las funciones de memoria, aprendizaje y razonamiento abstracto. Seguimiento de déficits en atención/memoria espacial a corto plazo y procesos lingüísticos.

En la bibliografía hay pocos autores que hayan realizado estudios longitudinales de la evolución de los déficits cognitivos y sus relaciones con el curso clínico de la enfermedad, y la mayoría de ellos han sido investigaciones de poco tiempo de seguimiento (3 ó 4 años) (Amato et al., 1995; Feinstein, Kartsounis, Miller, Youl, & Ron, 1992; Hohol et al., 1997; Kujala et al., 1997; Mariani et al., 1991; Patti, Failla, Ciancio, L'Episcopo, & Reggio, 1998).

En la investigación de Amato et al. (2001), después de 10 años de seguimiento, vieron que el porcentaje de pacientes que sufrían alteración cognitiva iba aumentando. En las fases tempranas de la enfermedad había un 74% de pacientes sin deterioro cognitivo, un 8% con deterioro leve y un 18% con deterioro moderado, mientras que a los 10 años de seguimiento un 34% de pacientes permanecía sin deterioro, un 34% presentaban deterioro leve y un 22% tenía deterioro moderado.

Otros estudios han encontrado también alteraciones cognitivas en pacientes con un SCA de EM. Muy recientemente, Achiron y Barak (2003) han demostrado por primera vez, que incluso ya hay una discreta alteración cognitiva en pacientes con probable EM. Este estudio lo han realizado con pacientes que todavía no han sido tratados con ningún agente que pudiera modificar la enfermedad y dentro de una fase muy temprana desde el comienzo de la sintomatología neurológica (un mes). La capacidad de aprendizaje visual y las habilidades de memoria, eran las que con más frecuencia estaban alteradas, seguido de la fluencia verbal semántica y la atención compleja y la concentración.

Dado que los déficits neuropsicológicos quizás permanezcan estables en el tiempo, probablemente no mejoren y quizás progresen (Amato et al., 1995; Kujala et al., 1997), el déficit cognitivo temprano en EM puede considerarse un instrumento para observar la progresión de la enfermedad, más válido que la remisión de los síntomas físicos (Sartori & Edan, 2006).

2.2.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD, Y DETERIORO COGNITIVO

Mediante la valoración neuropsicológica se buscan correlaciones entre el grado de deterioro cognitivo y las distintas variables clínicas de la enfermedad, que permitan encontrar diferencias significativas respecto a las distintas formas evolutivas, duración de la enfermedad y grado de deterioro neurológico.

En el estudio de Fischer et al. (1994) el grado de deterioro cognitivo relacionado con la EM era independiente de la duración de la enfermedad, curso clínico y discapacidad física. Para Rao et al. tampoco parece existir una correlación significativa entre la función cognitiva y el curso de la enfermedad (Rao, Leo, Haughton, St Aubin-Faubert, & Bernardin, 1989a), ni entre la alteración cognitiva y la alteración física medida con la *EDSS* (Rao et al., 1991a; Ruggieri et al., 2003). De Castro et al. (2002) sugieren que los pacientes con EMPP a pesar de presentar una discapacidad física grave, no suelen presentar deterioro cognitivo. Y según Anderson (1994) y Beatty (1996), las alteraciones cognitivas en pacientes con EM no tienden a correlacionar con la intensidad de los síntomas físicos, sino con la localización y extensión de las lesiones en estructuras implicadas en procesos cognitivos.

Además de la duración de la enfermedad y el curso clínico, se ha intentado correlacionar el deterioro cognitivo con los datos demográficos (edad, sexo, cociente intelectual y nivel cultural), alteraciones del humor, consumo de medicación, o la fatiga, y tampoco se ha encontrado ninguna correlación significativa (de Castro et al., 2002).

En las investigaciones de Amato et al. (1995) y Kujala et al. (1997) en las que se confirma que en etapas tempranas ya pueden aparecer los primeros déficits cognitivos, es imposible hacer un pronóstico del estado mental del paciente según el curso, duración o grado de discapacidad de la enfermedad, dado que en estas etapas todavía no son muy significativos (Amato et al., 2001). No obstante, Kujala et al. (1997) demostraron que los pacientes con EM que inicialmente no tenían las capacidades cognitivas alteradas, estas podían permanecer intactas durante los tres años siguientes, que fue lo que duró su estudio de seguimiento, aunque aumentase la discapacidad física. Pero sí aparecía un deterioro cognitivo incipiente, este era generalizado y progresivo. Según esto, el deterioro cognitivo progresivo se podría considerar como una de las características de la EM. En este estudio no se encontró una relación directa entre el déficit cognitivo progresivo y el progreso global de la EM, es decir que no se encontró una correlación entre las alteraciones cognitivas, y la discapacidad física, duración de la enfermedad, ni hubo cambios significativos en el tiempo en los pacientes por tener un curso clínico u otro, coincidiendo así con los estudios expuestos con anterioridad. A diferencia de esto, Amato et al. continuando con su estudio anterior (Amato et al., 1995), diez años después (Amato et al., 2001) confirmaban que si la enfermedad progresa, el número de pacientes con alteración cognitiva tendía a incrementarse al igual que las alteraciones neurológicas, de lo que deducían que quizás son necesarios periodos de tiempo más largos para ver si se manifiesta o no deterioro cognitivo. Estos autores mantenían la hipótesis de que si los cambios patológicos dentro de la sustancia blanca aumentan progresivamente, los déficits neurológicos y cognitivos tienen que tender a incrementarse. Para Amato et al. (2001) el grado de discapacidad física, el curso progresivo de la enfermedad (primaria o secundaria), y el incremento de la edad, son predictores de la extensión del declive cognitivo. Mientras que la alteración cognitiva es un predictor del handicap de un paciente con respecto al trabajo y a las actividades sociales, independientemente del grado de discapacidad física (Amato et al., 2001).

La discrepancia de resultados que se da de unos estudios longitudinales a otros en los que se evalúa el funcionamiento cognitivo a pacientes con EM se puede deber a

la variedad metodológica empleada. Las investigaciones difieren en los tiempos de seguimiento (3-10 años) (Amato et al., 2001; Kujala et al., 1997), las muestras de pacientes son pequeñas (Mariani et al., 1991) y heterogéneas con respecto a variables clínicas y cognitivas (Kujala et al., 1997), faltan sujetos control (Feinstein et al., 1992; Filley, Heaton, Thompson, Nelson, & Franklin, 1990; Mariani et al., 1991), hay altas tasas de abandono durante la fase de seguimiento (Feinstein et al., 1992; Filley et al., 1990), y las pruebas neuropsicológicas son diferentes de unos estudios a otros (la mayoría han empleado baterías neuropsicológicas breves y restrictivas) (Kujala et al., 1997). Todo ello hace difícil la interpretación de los resultados y produce una gran diversidad de conclusiones en este tipo de investigaciones.

Siguiendo en esta línea, hay estudios que han demostrado que el subtipo clínico influye en la alteración cognitiva, siendo más grave en los pacientes con un curso progresivo crónico que los que tienen la forma RR (Beatty, 1996; de Sonneville et al., 2002; Feinstein et al., 1992; Grossman et al., 1994; Heaton, Nelson, Thompson, Burks, & Franklin, 1985; Kraus et al., 2005; Rao et al., 1991a), sin que parezcan existir diferencias significativas en el patrón de afectación entre las formas PS y PP (de Sonneville et al., 2002; Kraus et al., 2005).

Respecto a la duración de la enfermedad, la correlación con el deterioro cognitivo es leve en en el estudio de Beatty et al. (Beatty, Goodkin, Hertsgaard, & Monson, 1990) y Rao et al. (1991a). Foong et al. (2000) señalan que entre los rendimientos obtenidos en los tests neuropsicológicos y la duración de la enfermedad y la fase progresiva no existe una correlación significativa, aunque no obstante sí encontraron unas ligeras diferencias entre las dos formas progresivas de la enfermedad en cuanto a memoria de trabajo, siendo ligeramente peor el rendimiento en la forma PS.

En otras investigaciones, los resultados difieren en frecuencia, gravedad y áreas cognitivas alteradas entre la forma PP y PS. Es el caso de Comi et al. (1995), quienes encontraron una mayor alteración en la forma PS que en la PP.

En el estudio de Andreu-Català et al. (2008) con una muestra de EMPS se demostró una correlación positiva con el tiempo de evolución de la enfermedad, pero no con el grado de deterioro neurológico. Sin embargo en el estudio de Lynch, Parmenter y Denney (2005) sí han encontrado una relación entre el deterioro neurológico y la afectación cognitiva.

Existen muchas ideas contrapuestas sobre la existencia o no, de una correlación entre el deterioro cognitivo y las variables clínicas de la enfermedad (duración, curso clínico y deterioro neurológico). Por lo que se puede decir que ningún factor demográfico o del curso clínico de la enfermedad es determinante o independiente del deterioro cognitivo en la EM (Beatty et al., 1990). Lo único que parece estar claro es que el patrón de deterioro cognitivo en estos pacientes, no es uniforme y depende mucho de unas personas a otras. Los factores que parecen estar más relacionados con la intensidad y características del déficit cognitivo son las alteraciones anatomopatológicas que predominan en las lesiones, y su número y localización (Ryan, Clark, Klonoff, & Paty, 1996) en estructuras específicas que están implicadas en procesos cognitivos determinados (Anderson, 1994; Beatty, 1996).

2.3.- ALTERACIONES OBSERVADAS CON TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN Y DETERIORO COGNITIVO

La correlación entre los trastornos cognitivos, y su localización y extensión por RM podría darnos una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que están implicados en el desarrollo de los déficits en pacientes afectados de EM (Filippi, 2000).

Para valorar las bases neuroanatómicas de los déficits neuropsicológicos se han utilizado varios parámetros como la atrofia, la carga lesional total, el área lesional T2 focal y el daño periventricular, que se han correlacionado con las puntuaciones en tests neuropsicológicos (Berg, Maurer, Warmuth-Metz, Rieckmann, & Becker, 2000; Nocentini et al., 2001; Rovaris et al., 1998).

Según Rao et al. (1989a), el área lesional total cerebral es un buen predictor de disfunción cognitiva, especialmente en memoria reciente, razonamiento abstracto/conceptual, lenguaje y capacidad para resolver problemas visuoespaciales. Los estudios de Arnett et al. (1994), Foong et al. (1997), Rovaris et al. (1998) y Swirsky-Sacchetti et al. (1992) demuestran lo mismo, sugiriendo que la extensión del daño de la sustancia blanca profunda puede desconectar funcionalmente las distintas áreas corticales y las estructuras de la sustancia gris profunda como el tálamo y el hipotálamo, causando déficits cognitivos.

En otros estudios (Hohol et al., 1997; Miller, Grossman, Reingold, & McFarland, 1998; Rao et al., 1989a; Swirsky-Sacchetti et al., 1992) se ha encontrado una correlación entre la carga lesional cerebral y la extensión del deterioro cognitivo, correlación más fuerte que la que existe entre la carga lesional y el grado de discapacidad física.

Mientras que en otros estudios como el realizado por Foong et al. (2000) entre las dos formas progresivas de EM, no se encontraron correlaciones significativas entre la carga lesional total y el desarrollo de los tests neuropsicológicos. Aunque los pacientes con la forma PS tenían más carga lesional total que la forma PP, sus déficits físicos y cognitivos no diferían mucho. De aquí se sacaron varias hipótesis: que los mecanismos fisiopatológicos quizá diferían entre las dos formas progresivas. Que las lesiones detectadas en esos grupos quizá difieran en el nivel de gravedad en cuanto a la pérdida axonal, desmielinización y gliosis. Y que los pequeños deterioros patológicos microscópicos en la sustancia blanca que no son visibles en RM quizás estén unidos a la duración de las fases progresivas de la enfermedad.

Arnett et al. (1994), Foong et al. (1997), Rovaris et al. (1998) y Swirsky-Sacchetti et al. (1992) proporcionaron datos de que localizaciones específicas de las lesiones podrían explicar la presencia de patrones específicos de deterioro cognitivo. Observaron que alteraciones en el lóbulo frontal predecían alteraciones en la capacidad

para solucionar problemas abstractos, en la memoria y en la fluidez verbal; Y alteraciones en el área parietoccipital predecían alteraciones en el aprendizaje verbal y en las habilidades complejas relacionadas con la integración visual (Swirsky-Sacchetti et al., 1992). Pero en los estudios de Foong et al. (1997) y Rovaris et al. (1998) también se observó que existe una fuerte correlación entre la extensión del daño cerebral total y regional, con lo que la alteración de áreas cerebrales específicas y los patrones de los déficits cognitivos resultantes, podrían ser consecuencia de un proceso aleatorio.

Como ya se ha comentado en el apartado *1.9.2.- Pruebas paraclínicas*, del capítulo 1 de este trabajo, la técnica T₂ de la RM convencional con la que se han realizado todos estos estudios, aporta poca información sobre el sustrato patológico de las lesiones en la EM (Bruck et al., 1997; Lucchinetti et al., 1996; McDonald et al., 1992), con estimaciones de la carga lesional que no proporcionan un cuadro completo del verdadero estado lesional (Filippi et al., 1996).

En el estudio de Rovaris et al. (1998) con la técnica de T₁ no se encontraron diferencias significativas entre pacientes con y sin alteración cognitiva. En cambio con la técnica de imagen por RMT, sí se vio que los pacientes con disfunción cognitiva frontal y global presentaban mayor carga lesional y menor promedio de la razón de transferencia de magnetización lesional, que los pacientes sin afectación cognitiva. Con esta técnica es posible identificar cambios en la apariencia normal de la sustancia blanca cerebral que está correlacionada con la disfunción cognitiva (Filippi et al., 2000; Rovaris et al., 1998). Con la técnica de análisis del histograma se encontraron los mismos resultados para la razón de transferencia media del tejido cerebral total (Rovaris et al., 1998).

Estudios más recientes en los que se ha correlacionado la carga lesional con funciones específicas han dado mejores resultados. En el estudio de Sperling et al. (2001), las lesiones en la sustancia blanca provocadas por la EM se centraban en las áreas frontales y parietales. La carga lesional en estas áreas estaba fuertemente asociada con el desarrollo en tareas que requerían de atención sostenida y memoria verbal de

trabajo. Esta asociación fue consistente durante los 4 años que duró el estudio, lo que sugería que el daño en las redes subcorticales frontoparietales podría subyacer al modelo de alteración neuropsicológica que se da en muchos de los pacientes con EM.

En el estudio de Penner et al. para ver la influencia de las lesiones frontales y parietales sobre la prueba de interferencia de *Stroop* se observó que los pacientes en los que predominaba la desmielinización del área frontal derecha más que el área parietal izquierda, tenían una respuesta enlentecida en el *Stroop*, mientras que en los que tenían una predominancia de lesiones parietales izquierdas, la interferencia en el *Stroop* era reducida (Penner, Rausch, Kappos, Opwis, & Radu, 2003).

En el estudio de Achiron y Barak (2003) en pacientes con probable EM no se ha encontrado ninguna correlación entre las alteraciones cognitivas y algunos parámetros cuantificados por imágenes de RM cerebral, esto puede sugerir que las lesiones inflamatorias o activas, al comienzo no son una causa directa de la alteración cognitiva que se aprecia más tarde en el curso de la enfermedad.

Se ha postulado que la pérdida axonal, producida desde fases tempranas de la enfermedad (Trapp et al., 1998), está asociada con alteraciones cognitivas en la EM probable (Achiron et al., 2003). Esto coincide con recientes estudios que muestran que el daño axonal cerebral quizás comience a producir discapacidad desde las fases más tempranas de la enfermedad (Bjartmar, Kidd, & Ransohoff, 2001; Zivadinov et al., 2001).

El hecho de que en estudios con una EM probable se encuentren afectados con más frecuencia las habilidades verbales y la atención seguidos del procesamiento de la información y la memoria (Achiron et al., 2003), y en estudios con pacientes de EM con una larga duración de la enfermedad se encuentren afectadas más comúnmente el procesamiento de la información y la memoria (Fischer et al., 2000), hace pensar en un balance entre los cambios inflamatorios que se producen al principio de la enfermedad, y la mejoría de la patología axonal (Bjartmar et al., 2001).

Aunque se asume que la interconexión alterada entre estructuras frontoparietales y subcorticales provoca déficits cognitivos específicos en esta enfermedad, las aproximaciones estructurales no han permitido aclarar definitivamente los mecanismos subyacentes al deterioro cognitivo en EM, lo que lleva a fijarse más en aproximaciones funcionales (Penner et al., 2003).

De estos estudios se puede deducir que existe mucha controversia de si existe o no, una correlación entre la RM y el deterioro cognitivo. No parece que haya acuerdo en que localizaciones específicas de las lesiones, sean un indicador de patrones específicos de deterioro cognitivo. Con las nuevas técnicas de neuroimagen surge la oportunidad de progresar en el conocimiento de las relaciones entre el funcionamiento de las distintas áreas cerebrales y las capacidades neuropsicológicas, y así poder relacionar los cambios funcionales que se producen en el cerebro con los déficits neuropsicológicos (Tirapu-Ustárrroz et al., 2002). Con las técnicas de imágenes por RMT, RME y RM funcional se puede ver la atrofia de las neuronas y axones. Esto parece que está más relacionado con la alteración de las funciones cerebrales que el daño en la sustancia blanca (Winkelmann, Engel, Apel, & Zettl, 2007). Así como con el PET se puede ver el metabolismo de la glucosa, la activación microglial que se ve en placas activas de desmielinización y en la degeneración de fibras (Herholz, 2006).

2.4.- REORGANIZACIÓN CORTICAL

Investigaciones recientes realizadas con imágenes por RM funcional, estudian los modelos cerebrales de activación cortical durante el desarrollo de tareas cognitivas, visuales y motoras en pacientes con EM, o con una ‘oculta’ EM, ya que se ha visto un aumento de las áreas implicadas en el desarrollo de tareas, lo que pueden indicar una reorganización cortical para poder mantener la capacidad funcional normal en presencia de una pérdida neuronal/axonal irreversible (Filippi & Rocca, 2003).

Esta plasticidad neuronal que se da con independencia de la duración y el tipo de modalidad de la enfermedad, se ha visto que es un factor importante que contribuye a la recuperación clínica en las primeras fases, ya que la acumulación de daño tisular acaba causando el fracaso de los mecanismos de compensación, por un lado se activan las áreas compensatorias de segundo orden y por otro se va acumulando una discapacidad irreversible (Filippi et al., 2003).

Estudios como los de Brex et al. (2000), Filippi et al. (2000) y Iannucci et al. (2000), demuestran que la pérdida tisular irreversible, puede ocurrir no solo en pacientes con EMRR temprana (Chard et al., 2002; Kapeller et al., 2001), sino que también puede aparecer en pacientes con un SCA, remitente y agudo, sugestivo de EM. En esta primera manifestación de EM suele estar implicado el nervio óptico, el tronco encefálico, o el médula espinal (Noseworthy, Lucchinetti, Rodriguez, & Weinshenker, 2000).

Filippi et al. (2002) confirmaban con su estudio, que las respuestas adaptativas cerebrales limitaban la acumulación de discapacidad en pacientes con EMPP después de producirse lesiones tisulares, extendiéndose los cambios corticales a medida que se incrementa la patología. Filippi et al. (2002) también confirmaron en otro estudio que además de la patología cortical, el cordón cortical también producía cambios para limitar el impacto funcional de la enfermedad.

2.5.- ALTERACIONES COGNITIVAS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

2.5.1.- Atención

La atención es una de las funciones cognitivas más importantes. Es un proceso complejo básico para las AVD y el paso necesario para la percepción consciente (Penner et al., 2003).

El concepto de *atención* no se refiere a una entidad unitaria, sino que engloba diversos mecanismos, así como tampoco puede limitarse a una única definición ni puede ubicarse en una única estructura anatómica ya que es un proceso multidimensional (García-Ogueta, 2001). Esta función viene controlada neurobiológicamente por una red de centros corticales (áreas frontales, parietales e inferotemporales), por el hipocampo y por el sistema reticular activador ascendente (SARA) (Roselló, 1997). En caso de atención selectiva además vendría controlada por áreas corticales más específicas como el pulvinar del tálamo, el cortex prefrontal dorsolateral y el cortex parietal posterior (Janculjak et al., 2002).

La atención es una de las capacidades cognoscitivas que con más frecuencia se encuentra afectada por la EM. Dependiendo del test con el que se evalúe, el porcentaje de pacientes con déficits de atención oscila entre el 12-25% (Rao et al., 1991a). En estudios como el de Foong et al. (2000), se demuestra que existe deterioro en algunos aspectos de la atención en pacientes con EM respecto a personas sanas. Este déficit no se tiene por que dar de forma generalizada, sino más bien ocurre de forma específica (Paul, Beatty, Schneider, Blanco, & Hames, 1998; Pelosi et al., 1997; Plohmann et al., 1998), así como se producen distintos niveles de gravedad en la alteración del procesamiento atencional (Penner et al., 2003).

García-Ogueta (2001) refiere que se produce fatiga en la ejecución cognitiva, lo que produce una lentitud de procesamiento que compromete la atención dividida. La fatigabilidad se distingue de la inatención motivacional porque el paciente tiene síntomas objetivos y subjetivos de fatiga, presenta antecedentes de alteraciones físicas y del humor de tipo depresivo, y presenta dificultades para evocar o retener la información (Vallejo, 1998).

Los distintos estudios sobre la atención en EM han encontrado déficits en varios campos de la atención: atención sostenida (de Sonnevile et al., 2002; Jansen & Cimprich, 1994; Klonoff, Clark, Oger, Paty, & Li, 1991; McCarthy, Beaumont, Thompson, & Peacock, 2005; Sanz de la Torre et al., 2000), dividida (de Sonnevile et

al., 2002; McCarthy et al., 2005; Sanz de la Torre et al., 2000) y focalizada (de Sonnevile et al., 2002; Sanz de la Torre et al., 2000). Esta última se reflejaba en presencia de distractores y objetivos irrelevantes. La distraibilidad se manifiesta con cambios bruscos de la atención, la atención se focaliza en múltiples estímulos y por poco tiempo en cada uno de ellos. Motoricamente es un fenómeno de inquietud, hipercinesia o agitación (Vallejo, 1998). El hecho de que los pacientes con EM sean más susceptibles a la distracción, deteriora también su velocidad de procesamiento de la información.

En el estudio de De Sonnevile et al. (2002) se han encontrado diferencias en precisión, aunque no tan importantes y menos generalizadas que las de velocidad, entre personas sanas y los pacientes de EM, siendo estos menos precisos. Mientras que en el estudio de McCarthy et al. (2005) los pacientes con EM han resultado más lentos y menos precisos que los del grupo control en tareas de atención dividida y sostenida.

Respecto a los subgrupos de EM, en el estudio de De Sonnevile et al. (2002) no se han encontrado diferencias excepto en actividades de atención focalizada en las que los pacientes con la forma RR son menos precisos que los de la forma progresiva.

Arnett y Forn (2007) consideran que *“la velocidad del procesamiento de la información y la atención son dos funciones relacionadas y muy difíciles de evaluar de forma separada, ya que se requiere un perfecto funcionamiento del sistema atencional para poder realizar operaciones cognitivas de forma rápida y eficaz”* (p. 167).

Paul et al. (1998) incluso consideran que los déficits atencionales en pacientes con EM se dan en aquellas tareas que requieren de un mayor esfuerzo cognitivo, es decir que necesitan memoria de trabajo y velocidad de procesamiento cognitivo.

En la actualidad aunque se conoce poco sobre la activación cerebral en pacientes con EM con leve o grave daño cognitivo respecto a tareas atencionales, la combinación

de los tests psicológicos con las imágenes por RM ofrece la posibilidad de poder entender esta enfermedad (Penner et al., 2003).

En un estudio reciente realizado por Staffen et al. (2002) se han encontrado diferentes modelos de activación cerebral entre pacientes con EM y personas sanas a la hora de realizar tareas atencionales. En las personas sanas, la activación se daba principalmente en el área 32 de Brodmann, localizado en la parte frontal del giro cingular derecho. Mientras que en personas con EM, la activación se encontraba principalmente en las áreas 6, 8 y 9 de Brodmann, situadas en el córtex frontal del hemisferio derecho, junto con el área 39 de Brodmann, localizada en el hemisferio izquierdo. El hecho de que hubiera distintos modelos de activación conservando el desarrollo de la atención sostenida intacta, sugería que los pacientes utilizaban mecanismos de compensación para preservar las funciones. Para estos autores esto demuestra la capacidad adaptativa del sistema neuronal y la plasticidad del cerebro durante las primeras fases de la EM.

Penner et al. (2003) explican que la atención no puede ser considerada como un proceso unitario, pero debe ser separada según las condiciones en las que se aplique. Estos autores en su estudio correlacionaron el grado de alteración cognitiva en pacientes con EM, con la activación cerebral funcional, pero focalizando en aspectos de la atención frecuentemente alterados en la EM, como son el tono de alerta, la incompatibilidad (atención selectiva) y la memoria de trabajo, donde intervienen las funciones de atención selectiva y la memoria. Los pacientes con leve alteración en estas funciones, mostraron un incremento y una activación cerebral adicional de áreas que no estaban en sujetos normales. Se encontraban localizadas principalmente en el córtex frontal y en el córtex parietal posterior. En pacientes con EM grave, no se encontró activación cerebral adicional en las estructuras prefrontales y la activación del córtex premotor era como la de los sujetos sanos. A partir de los resultados del estudio de Penner et al. (2003), los autores sugieren que los mecanismos de compensación en los pacientes con EM en parte tratan de conseguir la integración funcional de las áreas de asociación frontal y parietal. Parece que la extensión de la compensación depende de la

capacidad del cerebro para acceder a las estructuras cerebrales adicionales. El agotamiento de esta capacidad, puede convertir la alteración cognitiva en grave.

2.5.2.- Velocidad de procesamiento de la información

Sobre la velocidad de procesamiento de la información en EM se puede hablar de lentitud de procesamiento motor puro, que sería lo que tienen los pacientes sin alteración cognitiva, y la lentitud de procesamiento motor y cognitivo combinado, que sería lo que tienen los pacientes con alteración cognitiva (Kujala et al., 1997). En este apartado se hará referencia a la velocidad de procesamiento cognitivo.

La velocidad de procesamiento de la información no es solo la velocidad de respuesta hacia un estímulo auditivo o visual sino que es una conducta algo más compleja (Arnett et al., 2007). El procesamiento de la información consta de dos procesos, el de reconocimiento de símbolos, considerado como automático, y el de toma de decisiones, considerado como un proceso controlado (Janculjak et al., 2002).

Hay estudios que han demostrado que los pacientes con EM son más lentos a la hora de procesar información que los sujetos sanos (Arango-Lasprilla, DeLuca, & Chiaravalloti, 2007; DeLuca, Johnson, & Natelson, 1993; Diamond, DeLuca, Kim, & Kelley, 1997). De hecho Janculjak et al. (2002) a partir de los resultados de su estudio sugieren que el mayor déficit cognitivo en EM debido a la desmielinización, es la lentitud en el procesamiento de la información (bradipsiquia).

Algunos estudios especifican que el enlentecimiento generalizado en el procesamiento de la información en pacientes con EM es consecuencia de diferencias en el tiempo de decisión y no a diferencias en tiempo de reacción (Grigsby, Kaye, & Busenbark, 1994; Rao et al., 1991a). De estos estudios se concluye también que el ejecutivo central (componente de la memoria de trabajo ubicado en el lóbulo frontal) podría estar alterado en estos pacientes y esto provocaría una disminución de la velocidad para procesar la información.

Sin embargo para Janculjak et al. (2002), esta lentitud afecta principalmente al procesamiento de la información automática (relacionado con la atención focalizada) y a la memoria explícita (reconocimiento de símbolos), y no a la controlada, dando como posible explicación que en la toma de decisiones consciente, las proyecciones intracorticales que están implicadas son más cortas que las proyecciones implicadas en el procesamiento automático, con lo que son menos propensos a sufrir desmielinización. Su función de integración hace también que estén probablemente menos afectadas.

La progresión y duración de esta enfermedad quizás influyan en la velocidad de procesamiento de la información. Los resultados obtenidos en el estudio de Janculjak et al. (2002) demuestran una fuerte correlación entre el tiempo de reacción y la duración de la enfermedad, y una débil correlación entre el tiempo de reacción y el curso clínico de la enfermedad. Con lo que sugieren que la desmielinización lentifica la transmisión neural de la información. De Sonnevile et al. (2002) parten también de esta suposición, con lo que la lentitud en el procesamiento de la información parece probable que sería global y no limitada a unas pocas tareas. En cuanto a los subtipos de EM, aunque todos están afectados, en este mismo estudio se encuentra que son un poco más rápidos la forma RR que la PP y la PS. Esto quizá se deba a que se caracterizan por una edad más joven y llevan menos tiempo con la enfermedad con respecto a la forma progresiva.

Además algunos estudios han encontrado una correlación entre la velocidad de procesamiento de la información, y la duración y grado de deterioro neurológico de la enfermedad (de Sonnevile et al., 2002).

Este déficit influye de forma secundaria en otras funciones cognitivas porque estos pacientes necesitan más tiempo para comprender las instrucciones o pensar en las respuestas correctas, lo que en la evaluación neuropsicológica con pruebas cronometradas puede reflejar bradipsiquia y no alteraciones de las funciones evaluadas (Arnett et al., 2007). Esto tiene importantes implicaciones para la evaluación y rehabilitación de esta enfermedad a la hora de sacar conclusiones sobre los déficits

(Arango-Lasprilla et al., 2007), pudiendo ser las alteraciones en la memoria de trabajo debidas a una déficit en la velocidad de procesamiento, y no a la precisión en el desarrollo de tareas (Demaree, DeLuca, Gaudino, & Diamond, 1999).

2.5.3.- Memoria y aprendizaje

La memoria es uno de los aspectos más estudiados en la EM. Se encuentra afectada en el 40-60% de los pacientes con EM (Rao et al., 1993a), incluso en fases tempranas de la enfermedad (Amato et al., 2001).

Aunque la memoria es una de las capacidades que con más frecuencia se encuentra afectada, no todas las funciones de la memoria están deterioradas por igual. Rao et al. (1989a) encontraron alteraciones en la memoria a largo plazo, y en la memoria reciente (Rao et al., 1991a). Landete y Casanova (2001) creen que la memoria a largo plazo y la memoria de trabajo, suelen estar con más frecuencia alteradas, mientras que el conocimiento semántico, el almacenamiento, el aprendizaje implícito y otros aspectos parecen estar conservados. Beatty y Monson (1991a) han observado más problemas para recordar el orden temporal, que para el reconocimiento de los contenidos en este tipo de pacientes con respecto a las personas sanas. Grant et al. encontraron alteraciones en el aprendizaje, y en la memoria a corto y largo plazo (Grant, McDonald, & Trimble, 1989). Y Porcel et al. donde observaron deterioro fue en la memoria de trabajo, pero no en la memoria inmediata verbal (Porcel, Barrios, Borrás, & Guardia, 1998). Grigsby et al. (1994), Rao et al. (1993a) y Ruchkin et al. (1994) también confirman que la memoria de trabajo es más susceptible en esta enfermedad aunque los estudios no especifican que componentes se encuentran afectados, pudiendo deberse a un mal funcionamiento del bucle fonológico (Litvan et al., 1988; Rao et al., 1993a), o a un mal funcionamiento del ejecutivo central (D'Espósito et al., 1996).

La memoria a largo plazo verbal es otra de las funciones que se han encontrado afectadas en la EM por lo que confirman los estudios de Brassington y Marsh (1998), Grant et al. (1989), Landete y Casanova (2001) y Rao et al. (1989a). Hay estudios que

sugieren que esto puede estar condicionado por un problema en la memoria de trabajo (DeLuca, Barbieri-Berger, & Johnson, 1994; Rao et al., 1993a).

Sobre este aspecto se han dado otras explicaciones: Sanz de la Torre y Pérez-Ríos (2000) en un estudio realizado a una paciente diagnosticada de EMPP encontraron una alteración en la memoria de evocación o recuperación de material verbal, que mejora cuando se le da la clave facilitadora. También observaron una disfunción en la evocación diferida y en la memoria visual de recuperación. La mayoría de los estudios han encontrado que el deterioro de la memoria en pacientes con EM no deriva de una alteración en la codificación o almacenamiento de la información, sino que viene como consecuencia de un problema para ‘rescatar’ la información (Landete et al., 2001; Rao, Leo, & St Aubin-Faubert, 1989b; Grafman, Rao, Bernardin, & Leo, 1991), especialmente en la memoria a largo plazo y de la memoria de trabajo a corto plazo (Brassington & Marsh, 1998), posiblemente debido a un fallo en las estrategias de evocación del material a largo plazo (Sanz de la Torre et al., 2000). Así como Landete y Casanova (2001) también sugieren que la velocidad para ‘escanear’ la memoria estaría influida por la duración de la enfermedad y la extensión de las áreas cerebrales desmielinizadas.

Está establecido que los pacientes con EM tienen un déficit en el recuerdo de la información (Beatty, 1993), pero estudios recientes han demostrado que el problema está en el aprendizaje o adquisición de la información y no en la recuperación de la memoria a largo plazo, ya que cuando se les deja más tiempo para adquirir la información, mejoran la codificación y el almacenamiento de la información, no encontrándose diferencias significativas con respecto a los sujetos sanos. Además no se observan diferencias entre pacientes y controles durante el reconocimiento, por lo tanto las dificultades son en el aprendizaje inicial (DeLuca et al., 1994; DeLuca, Gaudino, Diamond, Christodoulou, & Engel, 1998; Demaree et al., 1999). La codificación semántica parece que está preservada en esta patología (Winkelmann et al., 2007).

Según Junqué y Barroso (1994), el aprendizaje se considera la acumulación progresiva de información basado en repeticiones continuas. Para evaluar la memoria a largo plazo se hace mediante el recuerdo o reconocimiento de este material. Contrastando los resultados de la fase de aprendizaje con los de la memoria a largo plazo, se puede evaluar si el déficit en memoria que se da en la EM, está causado por una dificultad en la adquisición y/o en la codificación del material, por una dificultad en la recuperación de la información, o ambos procesos combinados (Junqué & Barroso, 1994). En la actualidad los déficits de memoria a largo plazo son considerados como una alteración en la que están implicados tanto la codificación (aprendizaje) como la recuperación de la información (Arnett et al., 2007).

En el estudio de Kurlat et al. (2005) se encontró un hallazgo interesante, los pacientes con EM cometieron un elevado número de errores de confabulación e intrusión, errores que se suelen asociar a disfunción frontal (Feinstein, Levine, & Protzner, 2000) y reflejan una distorsión de la información previamente adquirida y una pobre selectividad del recuerdo (Birnboim & Miller, 2004).

Otros estudios han sugerido otros factores como posibles causas del déficit en la memoria. Algunos autores han relacionado la fatiga con la lentificación en las pruebas de memoria (Sandroni, Walker, & Starr, 1992), mientras que otros autores han demostrado que el deterioro cognitivo es independiente de la fatiga. Hay investigadores que han asociado las quejas de memoria con los síntomas de alteración depresiva (Kahn, Zarit, Hilbert, & Niederehe, 1975; Riege, 1982). Y otros postulan que los problemas de memoria podrían ser secundarios a la disfunción atencional (Ron, Callanan, & Warrington, 1991). Dada la relación que se ha visto entre el grado de atrofia del cuerpo calloso cuando hay desmielinización, y la atención y la resolución de problemas, Landete y Casanova (2001) sugieren la hipótesis de que las conexiones interhemisféricas influyen en estas funciones. Demaree et al. (1999) sugieren que los déficits en la memoria de trabajo podrían ser debidos a la velocidad de procesamiento, que en pacientes de EM es más lenta (DeLuca et al., 1993; Diamond et al., 1997; Landete et al., 2001), y no a la precisión en el desarrollo de tareas (Demaree et al.,

1999). Y según Coolidge et al. el aprendizaje está significativamente más afectado cuando hay interferencias que cuando no las hay (Coolidge, Middleton, Griego, & Schmidt, 1996).

Respecto a las variables clínicas de la enfermedad, hay estudios que confirman que la memoria se encuentra más alterada en las formas progresivas que en la forma RR (Mahler, 1992; Thornton & Raz, 1997), la forma evolutiva PP parece mostrar más dificultades en la habilidad para aprender nueva información (Gaudino, Chiaravalloti, DeLuca, & Diamond, 2001; Wachowius, Talley, Silver, Heinze, & Sailer, 2005). Mientras que otros han demostrado que las alteraciones en la memoria no tienen relación con el patrón evolutivo de la enfermedad (Rao et al., 1989a), ni con la discapacidad física, la duración de la enfermedad, ni los niveles de depresión (Landete et al., 2001).

Existen pocos datos para la memoria a largo plazo autobiográfica debido a la falta de tests adecuados (Paul, Blanco, Hames, & Beatty, 1997; Rao et al., 1991a). Parece que el 25% de los pacientes de EM presentan dificultades en memoria a largo plazo de información relevante como recordar nombres y caras, o retener una ruta (Calabrese, Haupts, & Gehlen, 2000), déficits menos frecuentes en la forma RR que en la forma progresiva (Winkelmann et al., 2007).

La memoria visual y visuoespacial han sido menos investigadas en EM y existe más controversia a cerca de si existen alteraciones o no (Pozzilli et al., 1991). No obstante, existen trabajos que sí sugieren una afectación de estas funciones (Borras et al., 1998; Kujala, Portin, & Ruutianen, 1996b; Minden & Schiffer, 1990; Rao et al., 1991b). Gaudino et al. (2001) centra estos déficits en la forma RR. El estudio de Jonsson et al. sugiere que los pacientes con EM mejoran el desarrollo de la memoria visuoespacial cuando disminuye el tiempo de presión en los sistemas de memoria de trabajo (Jonsson, Korfitzen, Heltberg, Ravnborg, & Byskov-Ottosen, 1993).

2.5.4.- Lenguaje

Las investigaciones neuropsicológicas de los últimos años han demostrado que la función lingüística se realiza gracias al funcionamiento integrado de sistemas neurológicos complejos en los que se incluyen estructuras corticales, subcorticales, diencefálicas y troncoencefálicas, interconectadas entre sí por fibras interhemisféricas, intrahemisféricas, vías ascendentes y descendentes (Perea et al., 2001).

La función del lenguaje ha sido de las menos estudiadas y la presencia de alteraciones lingüísticas en la EM aparece como un tema controvertido. Landete y Casanova (2001) consideran que el lenguaje está conservado en esta patología. Arango-Lasprilla et al. (2007) en su estudio encontraron la capacidad de lectura conservada, argumentando que suele ser una habilidad que se conserva relativamente bien incluso en patologías que producen alteraciones cognitivas leves y moderadas, como es la enfermedad de Alzheimer o Huntington (Arango-Lasprilla et al., 2006). Muchas de las alteraciones neuropatológicas en esta enfermedad se sitúan principalmente a nivel subcortical, motivo por el cual podría no ser muy frecuente encontrar alteraciones en el lenguaje en personas con EM.

Sin embargo, estudios como los de Beatty et al. (Beatty, Goodkin, Beatty, & Monson, 1989) y Rao et al. (1991b) demuestran que estos pacientes quizás presenten algunos ligeros problemas en el lenguaje, sobre todo en la recuperación de palabras. El hecho de que la función del lenguaje se haya considerado intacta en la EM, quizás sea porque se ha focalizado menos en ella, ya que en otros estudios más detallados de esta función han demostrado dificultades en la denominación, lectura, fluencia verbal, comprensión verbal (Friend et al., 1999; Kujala, Portin, & Ruutiainen, 1996a), vocabulario y tareas semánticas (Lethlean & Murdoch, 1997).

También se ha planteado que los déficits en esta función pueden derivar de daños en otras facultades cognitivas, y no por una interrupción de los procesos lingüísticos. Este es el caso de las dificultades en el manejo del lenguaje ambiguo,

metafórico e inferido (Renom et al., 2006), que podría ir ligado a un déficit en las funciones ejecutivas, o los errores de denominación, probablemente por la interferencia entre los sistemas perceptivo y semántico (Lethlean & Murdoch, 1994), o las dificultades en comprensión de frases influido por un enlentecimiento para procesar la información (Grossman et al., 1995).

Según Renom et al. (1999), las alteraciones motoras, sensitivas y cognitivas que presentan los pacientes de EM, interfieren en las habilidades de comunicación. Un 25% de los pacientes presentan disartria por problemas en la velocidad motora, un 40% disfasia, y entre un 40-70% alteración cognitiva (comprensión y expresión). Disfonía, causada por alteraciones en la voz, y déficits respiratorios son otras de las alteraciones que influyen en las habilidades de comunicación de estos pacientes.

Sanz de la Torre y Pérez-Ríos (2000) en un estudio realizado a una paciente diagnosticada de EMPP, encontraron alteraciones de grado moderado de tipo disártrico y motor en el lenguaje expresivo con una ligera lentificación del curso verbal. El resto de la función lingüística, lo que se refiere a audición fonémica, comprensión de palabras, frases simples, estructuras lógico-gramaticales y la denominación de objetos, no presenta alteraciones de tipo expresivo ni denominativo. La lectura presenta alteraciones de grado moderado pero como consecuencia de la alteración en el lenguaje expresivo, así como la alteración en la escritura se atribuye a un trastorno motor que sufre la paciente.

Las investigaciones han descubierto el importante papel que juegan en el lenguaje las vías de la sustancia blanca que conectan estructuras subcorticales (como el tálamo, los ganglios basales, y la cápsula interna), así como aquellas que conectan estas estructuras con la corteza. Por lo que las alteraciones en el lenguaje en pacientes de EM podrían explicarse por una desmielinización y desconexión en este circuito córtico-subcortico-cortical (Crosson, 1992; Nadeau & Crosson, 1997).

Unos de los trastornos en el lenguaje más frecuentes en pacientes de EM son los fallos en la denominación (anomia) (Drake et al., 2002; Friend et al., 1999; Kujala et al., 1996a) y las dificultades en la fluencia verbal (búsqueda, recuperación y producción de palabras) (Brassington et al., 1998; Drake et al., 2002; Friend et al., 1999; Zakzanis, Leach, & Kaplan, 1999).

En el estudio de Drake et al. (2002), encontraron fallos en la denominación que pueden tener orígenes distintos. Los fallos de tipo semántico, son dificultades de acceso al léxico, por tanto una alteración primariamente lingüística. Los fallos visuoperceptivos podrían explicarse por problemas visuales debido a la desmielinización del nervio óptico. Estos fallos de tipo perceptivo implican fallos en la primera fase del proceso de denominación, es decir que las dificultades serían secundarias al análisis perceptual. En este mismo estudio, se vio que los pacientes con EM tienen menos fallos del tipo ‘ausencia de respuesta’, que los sujetos normales. Opler (1983) sugiere que trastornos de tipo frontosubcortical provocan problemas en la monitorización y el control atencional, lo que podría producir sustituciones verbales en situaciones en las que los sujetos normales tienden a inhibir o corregir la respuesta. Estos fallos se aprecian también por la presencia de perseveraciones en las tareas de fluencia verbal.

Con respecto al curso clínico, al comparar las formas progresivas, Wachowius et al. (2005) encontraron un peor rendimiento en fluidez verbal en la forma evolutiva PP que en la PS.

2.5.5.- Capacidad visuoespacial y visuoperceptiva

Los estudios en habilidades visuoespaciales y visuoperceptivas son raras y las conclusiones que de ellos se extraen son conflictivas. La mayoría de los estudios sugieren una alteración de estas capacidades en un 19% de los pacientes con EM (Rao et al., 1991a).

Landete y Casanova (2001) encuentran afectadas la capacidad visuoespacial, la capacidad de análisis y de síntesis. Arango-Lasprilla et al. (2007) y Zakzanis (2000) encontraron alteraciones en pruebas de discriminación y reconocimiento espacial, y Vleugels et al. (2000) en discriminación de colores y reconocimiento de objetos.

Gaudino et al. (2001) han apuntado la percepción visuoespacial como un déficit frecuente en las formas progresivas de la EM. Sanz de la Torre y Pérez-Ríos (2000) encuentran una disfunción de grado medio en copia y en actividades constructivas en un caso de EMPP. La explicación de la alteración en la función integradora de la información visual y espacial en pacientes con formas progresivas podría estar en la interrupción de estructuras corticosubcorticales debido a la acumulación de daño neuroaxonal por la evolución de la enfermedad, lo que daría a la disfunción visuoespacial valor diagnóstico de progresión (Andreu-Català et al., 2008).

Aunque no se descarta que estos resultados podrían estar influidos por un trastorno visual y motor que sufren estos pacientes, y no por una alteración en los procesos visuoespaciales y visuoperceptivos (de Sonnevile et al., 2002; Rao, 2000), o por una combinación de ambos. Sería necesario la realización de más estudios para aclarar estas cuestiones.

2.5.6.- Otras funciones cognitivas

Capacidad de cálculo: La capacidad de resolución de problemas aritméticos se considera una función ejecutiva, que necesita una comprensión del problema, el manejo de las condiciones del mismo, el desarrollo de una estrategia de solución y la comparación de los resultados obtenidos con las condiciones del problema para comprobar si la respuesta es correcta o no (Ardila, 2005), y en caso de ser cálculo mental, además necesita memoria de trabajo para operar con los números.

Rao et al. (1991a) evidencia una alteración en esta capacidad, al igual que Sanz de la Torre y Pérez-Ríos (2000), que encontraron una alteración de grado moderado en

un caso de EMPP. Apreciaron una comprensión normal de la estructura numérica pero con dificultad en la ejecución de operaciones aritméticas de complejidad media. Esto resulta significativo con respecto al nivel premórbido estimado de la paciente.

Afasia, apraxias y agnosias: no son frecuentes en la EM (Bagert et al., 2002).

Sanz de la Torre y Pérez-Ríos (2000) en un estudio realizado a una paciente de EM, encontraron una disfunción grave en las praxias manuales, alteración de praxias orales y en la regulación verbal del acto motor.

Schnider et al. también describieron síntomas de apraxia en pacientes con EM. (Schnider, Benson, & Rosner, 1993).

Otras alteraciones que se han descrito en pacientes con EM son: **Agrafia** y **anomia táctil para la mano izquierda** (Schnider et al., 1993).

Estado mental / Inteligencia general: la capacidad intelectual está afectada de forma significativa en aproximadamente el 20% de los pacientes con EM. Influye en un amplio abanico de funciones cognitivas como el almacenamiento total del conocimiento, el vocabulario, la capacidad de abstracción, la capacidad de solucionar problemas, etc. por lo que es sensible al deterioro cognitivo. Los estudios longitudinales muestran un déficit intelectual leve durante el curso de la enfermedad (Ivnik, 1978). Y aunque el rendimiento de los pacientes se encuentre dentro de la normalidad, éste está alrededor de media desviación estándar por debajo de los sujetos normales (Rao et al., 1991a). Rao (1986) postuló que los pacientes con EM tienen un funcionamiento intelectual general más bajo en escalas manipulativas respecto a las verbales, que se hace progresivo en el curso de la enfermedad. Este trastorno se vincula a la alteración en el funcionamiento sensitivo-motor.

En el estudio de Sanz de la Torre y Pérez-Ríos (2000) realizado a una paciente de EMPP se observó una disfunción cognitiva media, con un nivel premórbido estimado superior al actual, lo que apoya lo expuesto en los otros estudios.

3.- FUNCIÓN EJECUTIVA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

3.- FUNCIÓN EJECUTIVA Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

3.1.- DEFINICIÓN DE FUNCIÓN EJECUTIVA

Los lóbulos frontales constituyen 1/3 de la corteza cerebral del ser humano. Su función todavía no está determinada completamente. Representan la región cerebral más compleja y de desarrollo más reciente tanto ontogenéticamente como filogenéticamente (Fuster, 1980). Lo que diferenciaría a los seres humanos de los animales sería la inteligencia, ubicada en esta región. Esta capacidad permite al ser humano hacer frente a situaciones novedosas (Tirapu-Ustárroz, García-Molina, Luna-Lario, Roig-Rovira, & Pelegrín-Valero, 2008a), y adaptarse al medio (Damasio & Anderson, 1993a) y a sus cambios de forma flexible (Tirapu-Ustárroz et al., 2008a), a su vez que independizarse del mismo cuando quiere realizar determinadas conductas (Mesulam, 1986).

La capacidad para realizar conductas complejas está ubicada en las regiones más anteriores del lóbulo frontal, la corteza prefrontal (Pineda, 2000), siendo la zona que mejor refleja nuestra especificidad (Goldman-Rakic, 1984). Allí se encuentran las funciones cognitivas más complejas como la creatividad, la ejecución de actividades complejas, el desarrollo de las operaciones formales del pensamiento, la conducta social, la toma de decisiones y el juicio ético y moral (Pelegrín-Valero, 1995). Además del cortex prefrontal, están implicadas sus conexiones recíprocas con otras regiones de la corteza cerebral y otras estructuras subcorticales (los núcleos de la base, el núcleo amigdalino, el diencéfalo y el cerebelo) (Pineda, 2000).

Las funciones ejecutivas aparecen muy temprano en el niño, un poco antes de terminar los 2 años, luego van madurando y se produce un incremento en las habilidades cognoscitivas que requieren memoria operativa o inhibición de respuestas. Después mejora la capacidad para resolver problemas complejos y utilizar estrategias metacognoscitivas. Entre los 6 y 8 años de edad, se nota un cambio significativo (Golden, 1981; Luria, 1966a; Passler, Isaac, & Hynd, 1985), la fluidez verbal a los 12

años (Rosselli, 2004), pero no es hasta los 16 años cuando se consigue un desarrollo madurativo completo (Golden, 1981; Luria, 1966a; Passler et al., 1985).

A partir de la década de los 70, se ha producido una evolución en el concepto de las funciones que desarrollan las regiones prefrontales, desde los abordajes del cognitivismo y la neurología del comportamiento, describiéndolas cada autor desde una perspectiva diferente (Allegrí & Harris, 2001).

Teorías como las de Dubois et al. (1995), Miller (2000) y Miller y Cohen (2001) sobre el papel que desempeña el cortex prefrontal en el control cognitivo, exponen que la principal función del cortex prefrontal es prevenir que los estímulos ambientales activen de forma automática los modelos de comportamiento sobre-aprendidos y la de generar nuevos esquemas de comportamiento ante un cambio de situación.

Haciendo un repaso por la historia, aunque situamos el comienzo de este término en el esbozo que hizo de él Luria (1966b) en su libro *Higher Cortical Functions in man*, fue Lezak (1982; 1987) el primero en nombrar el término de ‘funciones ejecutivas’, que definió como las capacidades mentales esenciales para llevar a cabo una conducta eficaz, creativa y aceptada socialmente. Es decir, las capacidades que intervienen en la formulación de metas, planificación para su logro y ejecución de la conducta de una forma eficaz. Las capacidades necesarias para formular metas son la motivación, la conciencia de sí mismo y el modo en que se percibe su relación con el mundo. Las facultades implicadas en la planificación de los procesos y las estrategias necesarias para conseguir los objetivos son la capacidad de adoptar una actitud abstracta, valorar las distintas opciones y desarrollar un marco conceptual que permita conducir la actividad. Las capacidades que intervienen en la ejecución de planes son la capacidad de iniciación, mantenimiento y detección de secuencias complejas de conducta de manera ordenada e integrada. Y las aptitudes para realizar esas actividades de manera eficaz son la capacidad de control, corrección y autorregulación del tiempo, la intensidad y otros aspectos cualitativos de la ejecución.

Los déficits cognitivos generalmente afectan a funciones específicas o áreas funcionales, mientras que los déficits ejecutivos afectan de manera general a todos los aspectos de la conducta, produciendo déficits en la capacidad de autocontrol, autodirección, labilidad emocional o afecto ‘aplanado’, susceptibilidad a la irritabilidad y excitabilidad, impulsividad, indiferencia, rigidez y dificultad para cambiar la atención y la conducta dirigida a una meta (Tejero, Pérez, Bosch, & Siñol, 2002).

Lezak (1995) haciendo hincapié en esta diferencia entre funciones cognitivas y funciones ejecutivas, explica que una persona con pérdidas cognitivas importantes puede seguir siendo independiente, autosuficiente y productiva, siempre y cuando las funciones ejecutivas permanezcan intactas. E independientemente de cómo estén sus capacidades cognitivas, una alteración en las funciones ejecutivas provoca en las personas una incapacidad de autocuidarse, de realizar trabajos propios o para otros y de mantener relaciones sociales normales.

Sholberg y Mateer (1989) consideran que las funciones ejecutivas comprenden una serie de procesos cognitivos como la anticipación, elección de objetivos, planificación, selección de la conducta, autorregulación, autocontrol y uso de retroalimentación (feedback). Mateer y Whishaw (1991) señalan que los componentes de la función ejecutiva son: la dirección de la atención hacia la información sensorial específica, descartando los esquemas no relevantes; el reconocimiento de los patrones de prioridad, es decir las jerarquías y el significado de los estímulos; la formulación de la intención, reconociendo y seleccionando la meta; el plan de consecución o logro, haciendo un análisis de las actividades necesarias, reconociendo las fuentes y necesidades, y seleccionando las estrategias; la ejecución del plan, que implica iniciar o inhibir actividades, valorar el progreso, modificar la estrategia dependiendo de la característica del plan, mantener la secuencia de actividades y el esfuerzo; y el reconocimiento del logro, que conlleva reconocer la necesidad de modificar el nivel de la actividad, detenerla y producir nuevos planes.

Las funciones ejecutivas son una actividad cognitiva formada por múltiples dimensiones independientes que trabajan de manera coordinada para realizar tareas complejas no automatizadas (Pineda, Merchán, Rosselli, & Ardila, 2000). Pineda (1996), Pineda et al. (1998), Pineda, Cadavid y Mancheno (1996) y Stuss y Benson (1986), definen la función ejecutiva como las habilidades cognitivas que permiten anticipar y establecer objetivos, diseñar planes, iniciar actividades y operaciones mentales, autorregular y monitorizar las tareas, elegir correctamente los pasos y conductas más adecuadas, organizar el tiempo y el espacio, y flexibilizar el trabajo cognitivo.

Según Robbins et al. (1998), el termino ‘función ejecutiva’ engloba una serie de procesos que se encargan de mejorar la realización de las tareas complejas. Se refiere a la capacidad que tiene un individuo de pensar en una ‘meta concreta’ y organizar los medios para conseguirla. Es la capacidad de prever las consecuencias y valorar las probabilidades de éxito. Es la capacidad de concentrarse en los puntos clave, de reflexionar si la tarea se está realizando según lo acordado y de modificarlo si no es así.

Para Tejero et al. (2002), las funciones ejecutivas se conceptualizan por cuatro componentes: formulación de metas, planificación, implementación de los planes y ejecución efectiva.

Anderson, Northam, Hendy & Wrennall (2001) definen las funciones ejecutivas en 3 categorías: el control atencional (atención selectiva y mantenida), la flexibilidad cognoscitiva (memoria de trabajo, cambios en la atención, autocontrol y transferencia conceptual) y el establecimiento de metas (iniciación, planeación, solución de problemas y estrategias comportamentales).

De las investigaciones de los últimos años parece que las capacidades que integran las funciones ejecutivas son:

La planificación: es la capacidad de elaborar y poner en marcha un plan organizado de secuencias de acción para conseguir una meta. La programación no se refiere exclusivamente a ordenar conductas motoras, sino que también hay que planificar nuestros pensamientos, recurriendo a la recuperación de la información almacenada en la memoria declarativa (Hughes, Russell, & Robbins, 1994; McEvoy, Rogers, & Pennington, 1993).

Memoria de trabajo o memoria operativa: es la capacidad que permite mantener la información durante un breve periodo de tiempo, necesario hasta que termina el transcurso de la acción (Curtis et al., 1998; Russell, Jarrold, & Henry, 1996).

Flexibilidad: es la capacidad de cambiar y combinar distintos criterios de actuación siempre que sea necesario para responder a las demandas cambiantes de una tarea o situación (Hughes et al., 1994; McEvoy et al., 1993).

Inhibición: es suprimir una determinada respuesta que esta automatizada por otra o interrumpirla temporalmente (Ozonoff & Strayer, 1997).

Monitorización: es un proceso paralelo a la ejecución de la actividad que permite al sujeto darse cuenta de los errores o desviaciones de su conducta hacia su objetivo, y corregirlos a medida que van surgiendo o cambiar de estrategia. Esto es necesario para conseguir una ejecución adecuada y eficaz hacia la meta deseada (Russell & Jarrold, 1998).

Tirapu-Ustarroz et al. (2008b) definen las funciones ejecutivas diciendo que no son una entidad simple, sino la combinación de múltiples capacidades cognitivas que permiten la anticipación y la formulación de metas, la formación de planes, el inicio de las actividades, su autorregulación y la habilidad para llevar a cabo esas actividades de forma eficaz. *“Tal complejidad hace necesario parcelar este constructo en unidades manejables. Esta parcelación (que no simplificación) hace posible el estudio y el*

análisis de la compleja relación existente entre el funcionamiento ejecutivo y la conducta” (p. 749).

Esta revisión ha tratado de exponer la variedad conceptual que se plantea al hablar de las funciones ejecutivas, tanto en la definición del término como a la hora de especificar los componentes que la forman. Como se puede apreciar, la unidad y diversidad de este constructo es debido a que el funcionamiento ejecutivo está formado por subcomponentes que se mezclan de forma que no pueden ser divididos con precisión (García-Molina, Tirapu-Ustárrroz, & Roig-Rovira, 2007).

En los últimos años, el concepto de funciones ejecutivas se ha utilizado para describir una gran variedad de procesos como la planificación, la resolución de problemas, o la memoria prospectiva. Tanta amplitud y variedad, hacen que el concepto pierda toda operatividad y que algunos autores consideren que este término se ha convertido en un “paraguas” conceptual o cajón desastre (Happé, 1994; Hughes et al., 1994; Ozonoff et al., 1997; Tirapu-Ustárrroz et al., 2002).

Ahora bien, casi todas las descripciones que se hacen, mantienen los procesos básicos que expuso Lezak, y se puede ver que existe un consenso en señalar que el concepto de funciones ejecutivas hace referencia al control de la cognición y a la regulación de la conducta y del pensamiento mediante distintos procesos cognitivos relacionados entre sí (Tirapu-Ustárrroz et al., 2002).

3.2.- MODELOS DE FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO

Para que las funciones ejecutivas se activen, es necesario previamente un ejecutivo interior (Berrios & Quemada, 1995). El concepto ‘ejecutivo’ surge de modelos cognitivistas que se basan en los modelos de procesamiento de la información, tratando de explicar el sustrato de las funciones cognitivas superiores (Tirapu-Ustárrroz et al., 2002).

No se dispone de un modelo único que de una explicación de cómo procesos cognitivos específicos son controlados y coordinados durante la ejecución de actividades cognitivas complejas, sino que existen muchos modelos explicativos del funcionamiento ejecutivo o de algunos de sus componentes, en los que interviene el córtex prefrontal o algunas de sus áreas (Tirapu-Ustárrroz et al., 2008a). Estos modelos tratan de realizar aproximaciones a este constructo desde perspectivas diferentes (Tirapu-Ustárrroz et al., 2008a; Tirapu-Ustárrroz, García-Molina, Luna-Lario, Roig-Rovira, & Pelegrín-Valero, 2008b). A pesar de la variedad de modelos explicativos, éstos no se contraponen, sino que se complementan. Todos ellos parte en la misma idea, que las funciones ejecutivas posibilitan al individuo controlar y regular su conducta a través de diversos procesos cognitivos (Tirapu-Ustárrroz et al., 2008b). En este capítulo se han expuesto algunos de los modelos más importantes.

Según el modelo cerebral de Luria (1974), existen una serie de unidades funcionales organizadas jerárquicamente que están en continua acomodación y relación. El lóbulo frontal como unidad funcional superior tendría el control inhibitorio sobre unidades funcionales inferiores como el sistema límbico y sobre la vida emocional e impulsiva, lo que explicaría el comportamiento civilizado del hombre.

En diversos estudios hechos en el campo de las adicciones se ha visto dentro del lóbulo frontal la afectación concretamente del córtex orbitofrontal (Adinoff et al., 1999; Ernst & London, 1997; Volkow et al., 1999). Estas áreas tienen un papel muy importante dentro del control e inhibición de los impulsos y de las conductas apetitivas, a lo que Tejero et al. (2002) sugieren que el concepto de autocontrol o autorregulación (Modelo de Miller y Brown, 1991), vea su traducción neuropsicológica en el concepto de función ejecutiva (Modelo de Carrión, 1997) (ver Tabla 3.1).

Tabla 3.1. Similitudes entre el modelo conductual y el modelo neuropsicológico de autocontrol (tomado de Tejero et al., 2005).

Similitudes entre el Modelo Conductual y el Modelo Neuropsicológico de Autocontrol	
Modelo Conductual del Autocontrol	Modelo Neuropsicológico de Autocontrol
Autoregulación	Funciones Ejecutivas
Miller y Brown (1991)	Carrión (1997)
<i>Búsqueda y Selección de Información</i>	
<i>Autoevaluación</i>	<i>Formulación de metas</i>
<i>Motivación para cambiar</i>	
<i>Búsqueda</i>	
<i>Planificación</i>	<i>Planificación</i>
<i>Implementación</i>	<i>Implementación de los planes</i>
	<i>Ejecución efectiva</i>
<i>Evaluación del Plan</i>	

León-Carrión y Barroso (1997), en su modelo neuropsicológico de autocontrol, señalan la existencia de un sistema ejecutivo en el cerebro encargado de coordinar los distintos subsistemas que dirigen el pensamiento mediante la activación o desactivación de los circuitos cerebrales funcionales encargados de dicho proceso. Este modelo lo basan en 4 componentes: la formulación de metas, la planificación, la implementación de los planes y la ejecución efectiva.

Las habilidades cognitivas y perceptivas se integran a un nivel superior mediante un sistema ejecutivo. Esto permite llevar a cabo una iniciación, planificación y organización de las actividades. El sistema ejecutivo se encarga de decidir cual es la información más relevante para tomar la mejor decisión, y planificar tácticas para si se producen cambios poder controlarlos, es decir que las funciones ejecutivas son los procesos cognitivos que se encargan de ‘que hacer’ y ‘como hacerlo’, por lo que dirigen y regulan todas las demás funciones cognitivas. Se ocupan de la organización general de la cognición y el movimiento (Grieve, 2000).

Norman y Shallice presentaron en 1986 un modelo que especifica tres niveles para esta función: hay actividades que se realizan de manera rutinaria, con lo que el

procesamiento es automático, basándose en la selección de esquemas, acciones y pensamientos habituales. Cuando el mismo desencadenamiento ambiental puede activar diferentes esquemas, la selección del esquema apropiado y la inhibición de los esquemas en conflicto respondiendo a las demandas de la situación se hace mediante el programa de contención o también llamado dirimente de conflictos (DC). Este determina la prioridad de un conjunto de acciones sobre otros, que al ser consciente es parcialmente automático. Cuando acontece una situación nueva, hay que tomar decisiones de ‘que hacer’ y ‘como hacerlo’, con lo que el procesamiento de la información es controlado por un sistema de activación superior o también llamado sistema supervisor de atención (SAS), para hacer flexible la respuesta a la nueva situación. En la resolución de problemas, las funciones ejecutivas interactúan con otras funciones como la atención, la memoria (que incluye un programa de contención) y la planificación, que implica la activación de estrategias que seleccionan y guían el procesamiento de la información. Durante el proceso de la actividad las condiciones podrían variar con lo que se seleccionarían estrategias diferentes hasta que se alcance el objetivo (Grieve, 2000) (ver figura 3.1.).

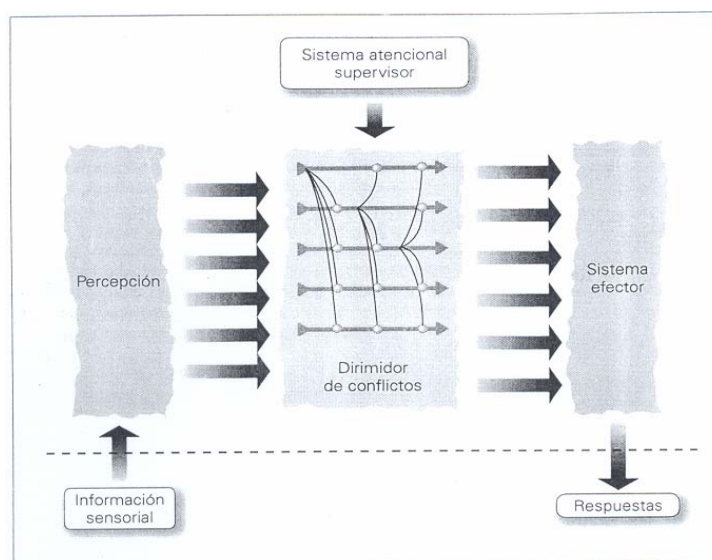


Figura 3.1. Modelo de sistema atencional supervisor (SAS) de Shallice (1982).

Según Shallice, las patologías en las áreas prefrontales del cortex producen una disfunción ejecutiva del SAS relacionada con la perseveración o rigidez conductual, errores en la supresión de esquemas dominantes, fallos en la supresión de esquemas parásitos. Esto hace que las personas con alteraciones en estas áreas se comporten mejor en situaciones familiares y rutinarias, que en las no familiares o donde tienen que fijar nuevas reglas, porque tienden a contestar de forma impulsiva, incluso cuando esta respuesta es inapropiada.

Jeannerod (1997) considera que una acción es el resultado de varias fases de procesamiento de la información: intención, programación, preparación y ejecución; que representan diferentes fases de la misma acción, y coincidiendo con el modelo de Shallice, en cada fase intervienen diferentes procesos de control organizado jerárquicamente, lo que conlleva también la implicación de diferentes regiones anatómicas subyacentes (Willingham, 1998). Hay tantas memorias motoras como niveles de representación, y estas memorias son una referencia de comparación para controlar la realización de la acción (Jeannerod, 1997). Cuando la acción se está llevando a cabo, se envían señales al comparador, para así poder anticipar las consecuencias que tendrá dicha acción (Wolpert, Ghahramani, & Jordan, 1995). Una vez que se ha ejecutado la acción, las señales sensoriales relacionadas con los cambios en el mundo exterior también son enviadas al comparador. Si esas señales sensoriales coinciden con la anticipación del comparador, el sistema registra la acción deseada y borra las memorias motoras (Blakemore, Wolpert, & Frith, 1998; Blakemore, Wolpert, & Frith, 2000). Pero si el objetivo no es alcanzado, la representación del estado deseado no sería borrada, por lo que Jeannerod (2003) y Slachevsky et al. (2001) sugieren que esta activación persistente sería el sustrato para acceder al control consciente. En cada situación uno debería decidirse por una estrategia consciente para ser consciente del objetivo del movimiento y de la causa de su fallo, y así poder cambiar a una estrategia anticipatoria (Jeannerod, 1994). En esta misma línea, Slachevsky et al. (2003) proponen un modelo basándose en teorías actuales de control motor (Frith, Blakemore, &

Wolpert, 2000; Wolpert et al., 1995), que conectan el control consciente de acción con los diferentes niveles de control de acción (Slachevsky et al., 2001) (ver Figura 3.2).

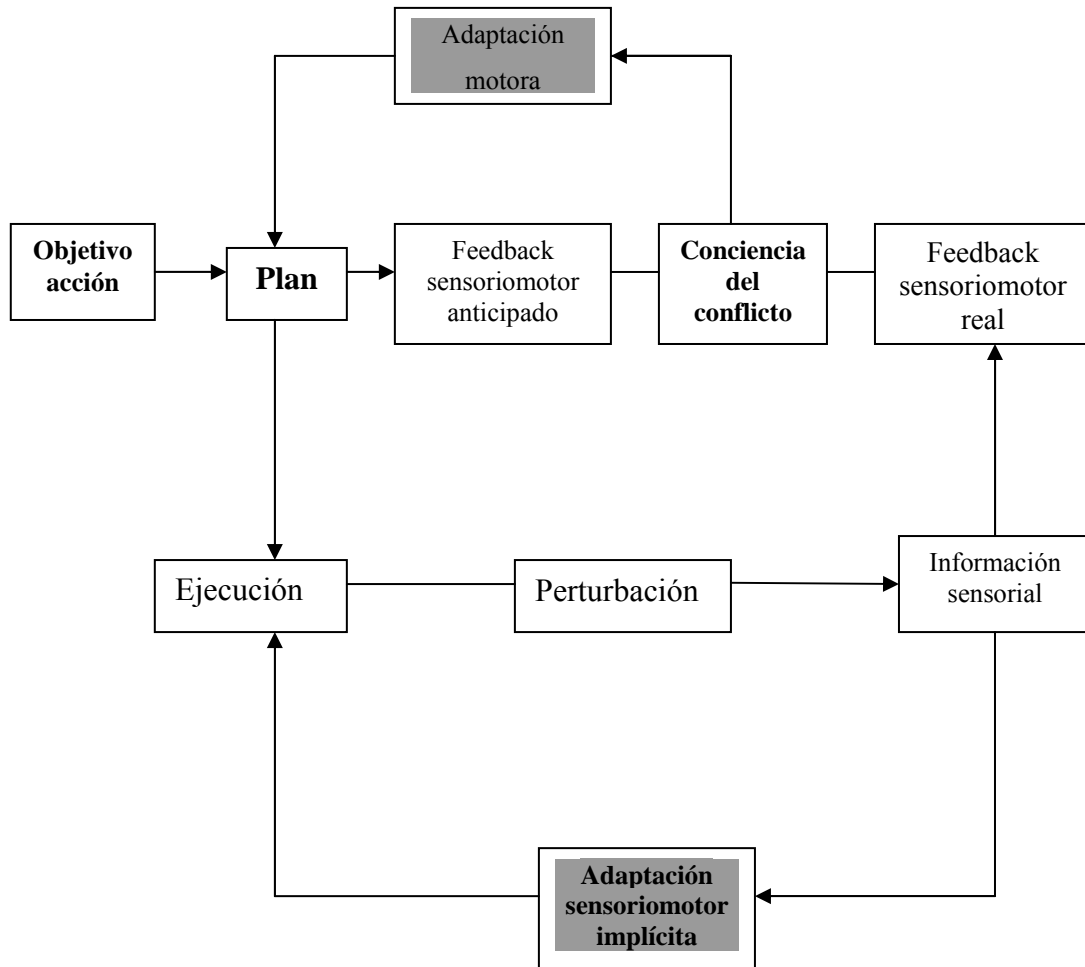


Figura 3.2. Modelo de Slachevsky et al. (2003).

Según Willingham (1998) hasta cierto punto, el proceso de adaptación sensorial-motor es implícito, puede operar sin conciencia.

Slachevsky et al. (2003) según la hipótesis de Willingham y el modelo de Shallice sugiere que la adquisición del conocimiento explícito de la estrategia para resolver una tarea durante una situación debería mejorar el desarrollo.

Apoyándose en el modelo de sistema atencional supervisor, Baddeley y Hitch en 1974 reconceptualizando la memoria a corto plazo, propusieron un modelo de memoria de trabajo basándose en la descripción y análisis de sus procesos y funciones (ver figura 3.3). Esta capacidad limitada que permite almacenar temporalmente y manipular la información para ser utilizada en procesos como el de comprensión, aprendizaje y razonamiento (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley & Hitch, 2000; Shallice, 1982), está entre la memoria (memoria a corto plazo), y el proceso atencional (atención selectiva) (Penner et al., 2003), por lo que desempeña un papel importante como sistema regulador al coordinar el proceso de información (Atkinson & Shiffrin, 1971; Baddeley et al., 1974). La memoria de trabajo tiene 3 componentes según el modelo que desarrolló Baddeley (Baddeley, 1992; Baddeley, 1997; Baddeley & Della Sala, 1998; Baddeley & Hitch, 1994):

El bucle fonológico, que es el responsable de la repetición encubierta de la información verbal, utilizando el lenguaje subvocal para que la información permanezca en la conciencia el tiempo necesario.

La agenda visuoespacial, que es responsable del procesamiento y almacenamiento de la información visual y espacial.

Y el tercer elemento y componente principal de este modelo, es el ejecutivo central, que funciona más como un sistema atencional que como un almacén de información, en el que se van a llevar a cabo procesos mentales complejos y selección de estrategias de control para resolver determinadas situaciones en función de las características del material. El ejecutivo central depende del sistema prefrontal.

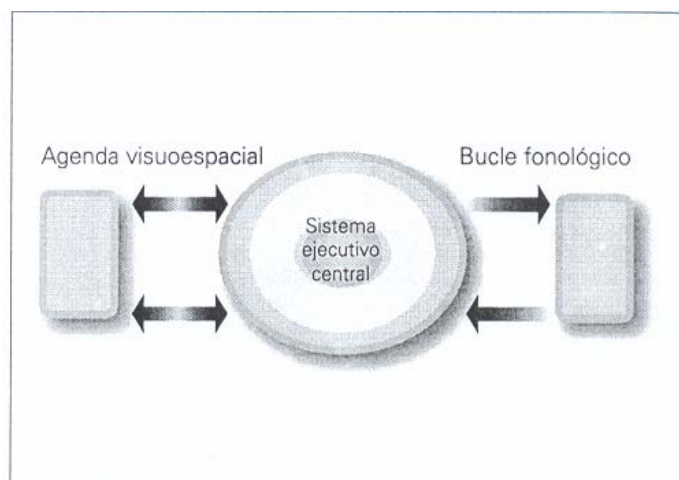


Figura 3.3. Esquema de memoria de trabajo (Baddeley, 1992; 1997; Baddeley et al., 1998; Baddeley et al., 1994).

Goldman-Rakic (1984; 1987; 1988; 1992; 1998) propone un modelo alternativo al de memoria de trabajo de Baddeley, basándose en la arquitectura funcional del córtex prefrontal. Las neuronas prefrontales mantienen activa, temporalmente, la representación de un estímulo, incluyendo sus coordenadas espaciales, hasta que sea requerida para emitir una respuesta. Esta autora demostró que algunas neuronas prefrontales se activan exclusivamente para codificar una determinada localización dentro de las coordenadas visoespaciales y no simplemente para la memoria del estímulo, es decir que las neuronas que mantendrían la información varían según el lugar que ocupa el estímulo en el espacio. Las distintas neuronas que lo componen se encargan durante la realización de una tarea, de registrar el estímulo sensorial, de mantenerlo activo y de producir una respuesta motora. En cada una de estas fases se activa un conjunto de neuronas determinadas. Su modelo propone que cada módulo de procesamiento de la información es independiente, cada uno contiene sus propios sistemas de control, motor, sensorial y mnésico, y que la interacción de estos módulos de procesamiento de la información da como resultado el procesamiento del sistema ejecutivo central (ver figura 3.4).

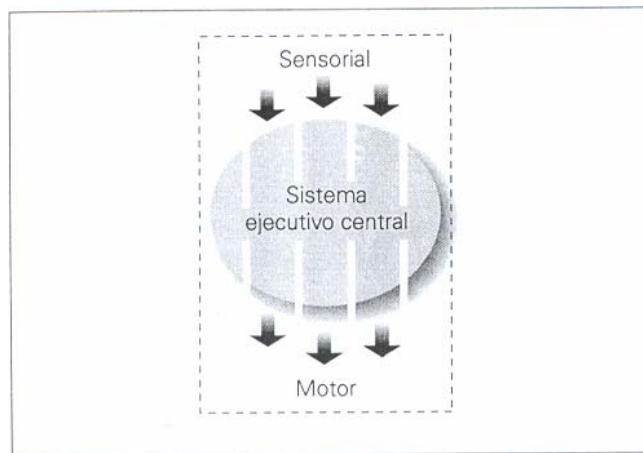


Figura 3.4. Modelo ejecutivo central (Goldman-Rakic, 1984; 1987; 1988; 1992; 1998).

La conclusión a la que llega esta autora con sus experimentos, es que en la corteza prefrontal es donde se integraría la información que se recibe a través de las conexiones con la corteza parietal y la información que ya estaba previamente almacenada a través de las conexiones con el hipocampo. La corteza prefrontal además intervendría en la programación de la respuesta motora, mientras que de la respuesta motora en sí, serían responsables las conexiones desde la corteza prefrontal hasta zonas que controlan actividades motoras (núcleo caudado, el putamen y el colículo superior).

Este modelo explica como la información procedente de distintas áreas corticales es procesada en paralelo donde da lugar a la conducta compleja, pero no explica otras cuestiones del sistema ejecutivo central. Este estudio solo se basa en primates no humanos.

En los años 1980 y 1989, Fuster expuso su modelo del procesamiento temporal, también basado en estudios realizados en primates no humanos. Esta teoría sobre el cortex prefrontal, es importante para la estructuración temporal de la conducta mediante la coordinación de una función retrospectiva de memoria a corto plazo provisional, de

una función prospectiva de planificación de la conducta, y de una función consistente en el control y eliminación de las influencias internas y externas que pueden interferir en la formación de patrones de conducta.

Este autor lo que propone es que existe una interacción entre la corteza prefrontal (redes motoras) y la corteza posterior (redes perceptivas), es decir ejerce la función de sintaxis temporal, en donde se integran temporalmente elementos separados en el tiempo para conseguir una unidad con un objetivo. Esto explicaría porque lesiones prefrontales ocasionan problemas con el recuerdo del orden en el que sucedieron los eventos, y una incapacidad para inhibir respuestas automáticas cuando se quiere emitir una nueva respuesta, la que debe ser aprendida.

Grafman propone el modelo de las unidades administradoras de conocimiento, que son las que se encargan de dirigir nuestra cognición, socialización y las funciones ejecutivas. Cada unidad de conocimiento representa un único aspecto de información, y el conjunto de estas unidades se engloba dentro de una estructura mayor, que sería la serie compleja de eventos, en la que hay distintos niveles de información. Al haber un determinado tipo de series complejas de eventos formado por la representación de experiencias pasadas y la anticipación de conductas futuras, se formarían macroestructuras del conocimiento, que al abarcar la totalidad de conocimientos respecto a los significados y objetivos de una serie de eventos, regularían las funciones ejecutivas y se almacenarían en la corteza prefrontal (Grafman, 1989; 1994; Grafman, Holyoak, & Boller, 1995).

Stuss y Benson (1984; 1986) propusieron un modelo jerárquico de control ejecutivo de las funciones mentales, según el cual, el cortex prefrontal llevaría a cabo un control supramodal sobre la atención, memoria, lenguaje, cognición, conducta motora, percepción, vigilia, capacidad visuoespacial y emociones. Funciones mentales que se localizan en estructuras basales o retrorrolándicas y que son controladas por las funciones ejecutivas, también distribuidas jerárquicamente y relacionadas interactivamente entre ellas (ver figura 3.5).

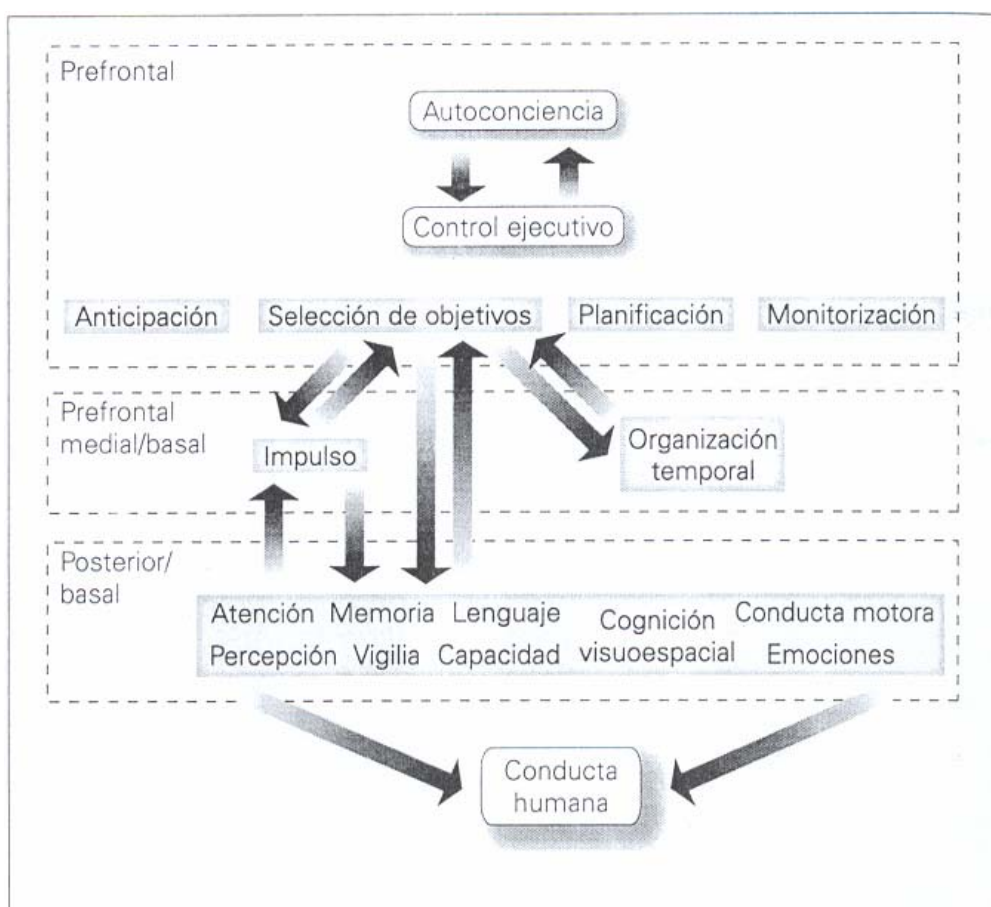


Figura 3.5. Esquema de Stuss y Benson (1984; 1986).

En el vértice de esta pirámide estaría la autoconciencia o autoanálisis, encargada de representar las experiencias subjetivas actuales con relación a las anteriores; controla la actividad mental y emplea los conocimientos adquiridos para dar solución a los

problemas y tomar decisiones para el futuro. El segundo nivel corresponde a las funciones ejecutivas (anticipación, selección de objetivos, formulación y planificación de posibles soluciones e iniciación de la respuesta, controlando la misma y sus consecuencias). En el tercer nivel estaría la función del impulso, que es la capacidad de iniciar y mantener una actividad cognitiva y una conducta motora. Función que está muy unida a la motivación, que se relaciona con el estado emocional del sujeto. También estaría en este tercer nivel la organización temporal, que es la capacidad de mantener secuencias de información y captar el orden temporal de los sucesos.

En este modelo las funciones no son de ejecución sino que son funciones que activan las acciones mediante la anticipación, la elección de objetivos que se quieren conseguir, la planificación y la selección adecuada de la respuesta inhibiendo las otras.

Stuss en 1.991 en una redefinición de su modelo (Sholberg, Mateer, & Stuss, 1993; Stuss, 1992; Stuss, 1994), mantiene la idea de que las funciones del córtex prefrontal forman un sistema con funciones jerárquicas, independientes e interactivas. Cada uno de los tres niveles descritos anteriormente tendría sus subsistemas y un mecanismo de control formado por: la entrada de la información, que se especifica en función del nivel de representación de la información; un sistema comparador, que analiza la información en relación con las experiencias anteriores del sujeto; y un sistema de salida, que según los resultados de la evaluación comparativa se dirige hacia un tipo de respuesta (ver figura 3.6.).

El sistema sensorial y perceptual corresponde al elemento de entrada o input. En el primer nivel, el análisis perceptual y su correspondiente respuesta siempre son conductas sobreaprendidas, automáticas o rápidas. Es un proceso implícito que no necesita de la conciencia, con lo cual no participa el córtex prefrontal. En situaciones novedosas se activaría el sistema del segundo nivel, el control ejecutivo o función de supervisión de los lóbulos frontales. Para este control ejecutivo se realizan conexiones recíprocas entre las áreas de asociación multimodal retrorrolándicas, el sistema límbico y el cerebro anterior. Esas funciones ejecutivas de control están divididas en

subfunciones específicas como la anticipación, selección de objetivos y elaboración de planes. Estas conductas, que al principio necesitan de control y toma de decisiones, luego se convierten en conductas automáticas. En situaciones en las que se necesitaría la capacidad de ser consciente de uno mismo, de reflejar en pensamientos y conductas patrones individuales y propios del yo, es necesario el componente de autoconciencia y autorreflexión. Este componente depende de la información o inputs que recibe de los sistemas sensorial-perceptual y de control ejecutivo, y su output influye en la naturaleza y el grado de control ejecutivo.

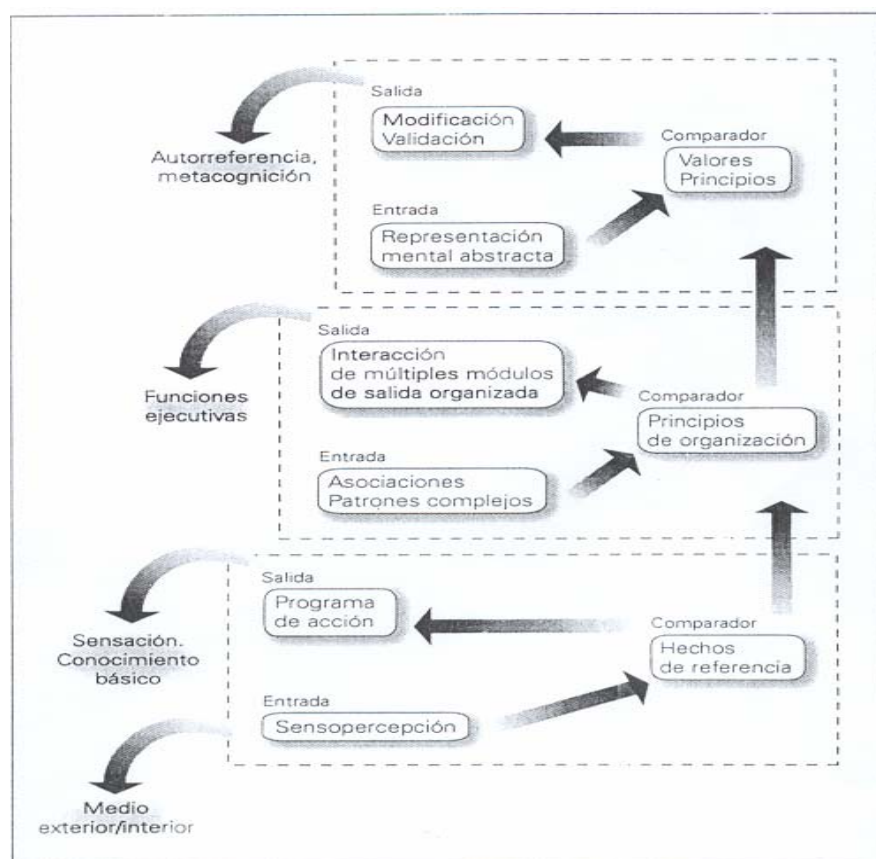


Figura 3.6. Marco conceptual (Stuss, 1992; Stuss, 1994; Sholberg et al., 1993).

Damasio postula la hipótesis del marcador somático (MS) (Damasio, 1994; Damasio, 1998; Damasio & Damasio, 1995; Damasio, Tranel, & Damasio, 1990; Damasio, Tranel, & Damasio, 1991) para explicar la influencia de las emociones en el razonamiento y la toma de decisiones, ya que el organismo constituido por la asociación cerebro (razonamiento) y cuerpo (emoción) interactúa con el ambiente como un todo. Esta hipótesis surge del siguiente planteamiento: primero, el razonamiento y la toma de decisiones dependen de muchos procesos mentales, los cuales se basan en las imágenes sensoriales formadas a través de la actividad coordinada de las áreas corticales primarias. Segundo, la atención y la memoria intervienen en todos los procesos mentales. Tercero, el razonamiento y la toma de decisiones están influidos por el conocimiento acerca de las situaciones y opciones para la acción. Cuarto, este conocimiento que se almacena en la corteza cerebral y en los núcleos subcorticales, puede ser innato y adquirido, y acerca de los hechos, sucesos y acciones. La experiencia individual viene dada por la unión entre estos dos tipos de conocimiento, y la categorización de este conocimiento da lugar a la capacidad de razonamiento y a la toma de decisiones, ya que clasifica los tipos de opciones y los resultados que a ello conllevan.

Damasio expone que este conocimiento solo se puede dar si se cumplen dos condiciones: la primera es la utilización de los mecanismos de atención que permiten el mantenimiento de una imagen mental en la conciencia descartando las otras. Y la segunda es la posesión de un mecanismo de memoria funcional, que mantiene imágenes separadas durante un periodo que va desde las décimas de segundo a varios segundos.

Cuando un sujeto tiene que tomar una decisión, se supone que se tiene conocimiento sobre la situación, sobre las distintas alternativas que hay, y sobre las consecuencias inmediatas y futuras que a ello conllevan. El marcador somático actuaría como una señal de alarma automática de tipo emocional ante las decisiones inadecuadas, dirigiendo la atención hacia otras opciones.

El sistema neural crítico para la adquisición de señales de marcadores somáticos se encuentran en el cortex prefrontal ya que se ha visto que su posición neuroanatómica favorece para recibir las señales procedentes de todas las áreas sensoriales, incluidas las somatosensoriales. También favorece el recibir información desde sectores biorreguladores como los núcleos neurotransmisores del tallo cerebral y del prosencéfalo basal, además de la amígdala, el cíngulo anterior y el hipotálamo. En el cortex prefrontal además se representan las situaciones en las que el organismo se ha visto implicado de forma categorizada, clasificaciones de las contingencias de nuestra experiencia vital.

La atención y la memoria seguramente son necesarias de manera habitual para el proceso de razonamiento, en el cual se comparan los posibles resultados, se ordenan y se hacen inferencias. Un estado somático (positivo o negativo), causado por una determinada representación actúa además de cómo un marcador para el valor de lo representado, como un amplificador para la atención y la memoria funcional. Los acontecimientos se evalúan positiva o negativamente sobre la base de las preferencias del individuo. La atención y la memoria se atribuyen y se mantienen debido primeramente por preferencias inherentes al organismo, y después por preferencias y objetivos adquiridos sobre la base de las inherentes.

Independientemente de que las funciones ejecutivas se basen en la selección automática o que lo hagan en procesos de deducción lógica por algún sistema simbólico, o ambos, la hipótesis de Damasio, propone que: si deben ordenarse las opciones disponibles, éstas deben jerarquizarse, con lo que se necesita un criterio. Estos pueden ser proporcionados por los marcadores somáticos, y así establecer las preferencias acumulativas que hemos adquirido y recibido.

Para Tirapu-Ustárrroz et al. (2002) las funciones ejecutivas controlan los procesos de la memoria de trabajo, sistema atencional supervisor, marcador somático, procesamiento de la información, planificación de la conducta y juicio social. Todos ellos englobados en la estructura de la corteza prefrontal. Así que estos autores,

basándose en las principales aportaciones de estos 4 modelos, el de Shallice, Baddeley, Stuss y Benson, y Damasio, quisieron elaborar un modelo integrador que reflejara el funcionamiento ejecutivo (ver figura 3.7).

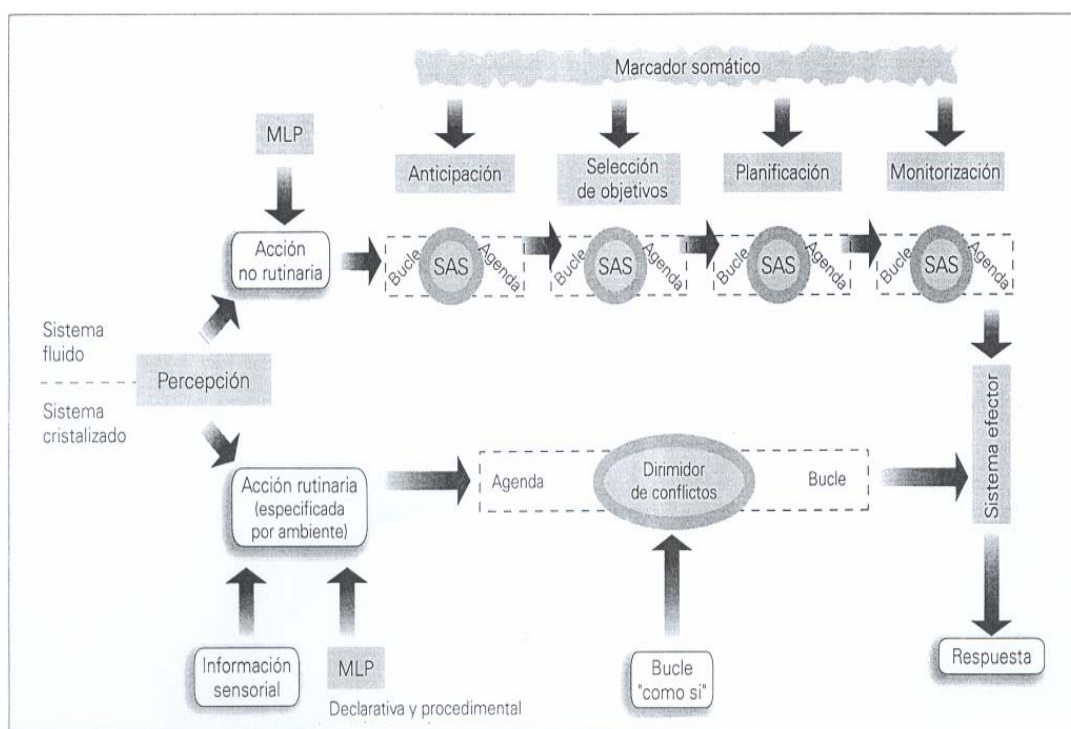


Figura 3.7. Modelo integrador de la memoria a largo plazo y el sistema atencional supervisor (Tirapu-Ustárrroz et al., 2002).

El sistema sensorial y perceptual, constituiría el primer elemento de este modelo. Cuando un estímulo es reconocido al acceder a la memoria a largo plazo, se dan conductas sobreaprendidas, automáticas y rápidas, con lo que no se necesitaría la participación de la conciencia. Norman y Shallice explican que este tipo de decisiones se toma de manera automática mediante el dirimidor de conflictos. Tirapu-Ustárrroz et al. (2002) sugieren que el dirimidor de conflictos actúa rápidamente con programas rutinarios a través de la memoria de trabajo, ya que conserva la imagen mental en la agenda visuoespacial o funciona con el bucle fonológico. Como son conductas

sobreaprendidas, no se necesita la colaboración del marcador somático. Este proceso tendría lugar en el bulbo raquídeo, permitiéndonos ser más rápidos y consumir menos energía.

Cuando la acción es novedosa, se activaría el segundo componente, es decir, los procesos de anticipación, selección de objetivos, planificación y control. En cada uno de estos procesos interviene el sistema atencional supervisor para tomar decisiones, realizando las pautas de actividad neural que conlleva una determinada imagen mientras se disminuye la pauta del resto; y la memoria de trabajo, conservando imágenes durante un intervalo necesario para crear representaciones organizadas. Para Tirapu-Ustárrroz et al., quien se encarga de esta función es el marcador somático, ya que dirige la atención y la memoria operativa hacia las consecuencias que puede llevar una determinada acción, es decir que las funciones ejecutivas son un sistema donde el sistema atencional supervisor y la memoria de trabajo crea alternativas y el marcador somático dirige la atención hacia una de ellas, permitiendo dirigir la atención y la memoria operativa hacia el siguiente proceso, y así sucesivamente a través de los procesos de anticipación, selección de objetivos, planificación y control.

Después de este proceso a través del sistema efector, se producirían las conductas motoras para llegar a la respuesta deseada (Tirapu-Ustárrroz et al., 2002).

Tirapu-Ustárrroz et al. (2002), plantean que las funciones ejecutivas deben verse desde una perspectiva más ‘dimensional’ que ‘categorial’, ya que como señala Montgomery (1995), estas funciones en personas con déficit neuropsicológico pueden verse afectadas en distintas circunstancias por factores de carácter personal como pensamientos negativos, tensión, arousal, fatiga o síntomas físicos; y de carácter situacional como demandas que requieren atención compleja, demandas de procesamiento rápido o distracciones externas. Esto es lo que lleva a plantear una inconsistencia del funcionamiento ejecutivo.

Otros modelos empleados para explicar la función ejecutiva son los que tratan de identificar los componentes de esta función a partir del análisis factorial. Uno de los modelos que más reconocimiento tiene en esta línea es el expuesto por Miyake et al. (Miyake et al., 2000; Miyake, Friedman, Rettinger, Shah, & Hegarty, 2001), en el que identificaron tres componentes diferenciados pero no totalmente independientes:

- Actualización: Monitorización, manipulación y actualización de la memoria de trabajo.

- Inhibición: de la producción de respuestas (sobre todo las automáticas) cuando la situación lo necesita.

- Alternancia: entre distintas operaciones mentales de manera flexible.

Para la evaluación de estos componentes Miyake et al. utilizaron pruebas específicas pero también clásicas como el *Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)*, la *Torre de Hanoi*, Generación de número al azar, Span atencional y Ejecución dual. En su estudio encontraron correlaciones entre estas pruebas clásicas y los componentes de función ejecutiva que habían propuesto.

Fisk y Sharp (2004) añadieron a este modelo de Miyake et al., un cuarto componente: acceso a contenidos almacenados en la memoria a largo plazo, evaluado mediante la fluidez verbal.

Al modelo de Miyake et al. se podría añadir también como cuarto componente e independiente, la toma de decisiones (Tirapu-Ustárriz et al., 2008a), ya que hay estudios como los de Damasio (Damasio, 1994; Damasio, 1998; Damasio et al., 1995; Damasio et al., 1990; Damasio et al., 1991), que no encuentra correlación entre este factor y los tres descritos por Miyake et al.

Boone, Ponton, Gorsuch, González y Miller (1998) proponen un modelo con tres componentes ejecutivos:

- Flexibilidad cognitiva: con el *WCST*.

- Velocidad de procesamiento: con el test *Stroop*, Fluencia verbal y Clave de números.

- Atención básica y dividida junto a memoria a corto plazo: con Span de dígitos, Clave de números y Figura compleja de Rey (*FCRO*).

Otro de los modelos es el de Busch, McBride, Curtiss y Vanderploeg (2005) hallado en población con traumatismo craneoencefálico, también con tres factores:

- El primer factor tiene dos componentes: Conducta autogenerada y flexibilidad cognitiva.

- El segundo factor: Control cognitivo, concretamente memoria de trabajo.

- El tercer factor: Fallos de memoria evaluados según los errores cometidos al intentar inhibir la información inadecuada.

El modelo de Taylor, Taylor, Bapi, Bugmann y Levine (2000), está formado por tres componentes también:

- El asentamiento de vínculos entre representaciones en la memoria de trabajo (estímulos sensoriales, acciones potenciales motoras, etc.).

- La elección entre esquemas de alto nivel con secuencias de acción repetibles y flexibles.

- Las evaluaciones emocionales para conducir acciones.

El modelo de Pineda, Merchán, Rosselli y Ardila (2000), hallado en una muestra de jóvenes universitarios de coeficiente intelectual normal, señala que los factores que más peso factorial tienen para explicar la función ejecutiva son:

- Organización y flexibilidad con un 26,6%
- Velocidad de procesamiento con un 19,7%
- Control inhibitorio con un 15,1%
- Fluencia verbal con un 13,4%.

Las pruebas que utilizaron en este análisis fueron el *WCST*, *Trail Making Test A* y *B* (*TMT*), dos pruebas de Fluencia verbal (fonológica y semántica) y el *Stroop*. En base a este análisis estos autores sugirieron que la estructura factorial depende de las pruebas utilizadas, del modelo matemático empleado y de la población estudiada.

El modelo de Ríos et al. (Ríos-Lago & Muñoz-Céspedes, 2004; Ríos, Periañez, & Muñoz-Céspedes, 2004) engloba 4 factores:

- Velocidad de procesamiento: evaluada con el *TMT A* y *B*, Búsqueda de símbolos, Clave de números, Prueba de palabras y palabras-colores del *Stroop*, Letras y números, y test breve de atención total.
- Flexibilidad cognitiva: evaluada con las puntuaciones número de aciertos y errores perseverativos en el *WCST*, y *TMT A* y *B*.
- Memoria operativa: evaluada con Letras y números, test breve de atención total, fallos en el mantenimiento de la actitud y errores no perseverativos en el *WCST*.
- Control de la interferencia: Prueba de palabras-colores e Interferencia del *Stroop*, *TMT A* y *B*, puntuación en el *PASAT*.

Aunque los factores resultantes de los diferentes análisis factoriales publicados hasta la actualidad viene determinado por la forma en que cada autor ha definido el

constructo función ejecutiva en función del modelo teórico utilizado, hay ciertos componentes sólidos y constantes que se repiten (Tirapu-Ustárroz et al., 2008a).

Esta revisión ha querido poner de manifiesto la gran variedad de modelos explicativos del funcionamiento ejecutivo que existen. Los nuevos modelos de la Neurociencia cognitiva, tratan de explicar el sustrato de las funciones cognitivas superiores basándose en los modelos de procesamiento de la información. Pero ante la falta de unidad que establezca una relación más consistente entre estructura, función y conducta compleja, impiden formar una teoría neuropsicológica firme que explique el funcionamiento cerebral (Tirapu-Ustárroz et al., 2002).

3.3.- BASES NEUROANATÓMICAS Y NEUROFISIOLÓGICAS DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA

Los lóbulos frontales se encuentran delimitados por la circunvolución central, que los separa del lóbulo parietal; la cisura de Silvio, que los separa del lóbulo temporal; y el cuerpo calloso, que los separa de estructuras subcorticales (Damasio & Damasio, 1989). La corteza del lóbulo frontal comprende 3 regiones:

La corteza motora-premotora está formada por la circunvolución precentral (área 4 de Brodmann) o área motora primaria, la corteza premotora (área 6 de Brodmann), el área suplementaria motora (parte mesial del área 6 de Brodmann), el área de Broca (áreas 44 y 45 de Brodmann) de producción del lenguaje, y el área del control visual voluntario (área 8 de Brodmann).

La corteza prefrontal está formada por la corteza dorsolateral (áreas 9, 10 y 46 de Brodmann), la corteza orbitaria (áreas 11, 12 y 47 de Brodmann), y la corteza mesial (áreas 9 y 10 de Brodmann). La corteza prefrontal es un área de asociación heteromodal o supramodal, es decir hay un mayor y complejo número de conexiones (Cytowic, 1996). Y al estar interconectada con casi todas las áreas corticales, subcorticales y

límbicas, recibe información de todo tipo de estímulos tanto externos como internos, pudiendo conectarlos entre sí, y valorando la respuesta más adecuada en cada estímulo teniendo en cuenta las situaciones externas y la del individuo (Gómez-Beldarrain, 2005). En estas áreas de asociación es donde las sensaciones se transforman en conceptos y pensamientos, para pasar a convertirse después en lenguaje y otras conductas (Mesulam, 1985).

Anatómicamente se ha establecido una relación entre la corteza prefrontal dorsolateral y las funciones ejecutivas (Tirapu-Ustárrroz et al., 2002). Algunos autores (Carter, Botvinick, & Cohen, 1999; Faglioni, 1999; Fuster, 1997; Karatekin, Lazareff, & Asarnow, 2000; Quintana & Fuster, 1999), al conectar la corteza prefrontal con otras áreas corticales y subcorticales, sugieren la existencia de distintas formas de funcionamiento ejecutivo. Entre estas conexiones están la asociación de la corteza prefrontal con módulos de procesamiento en el cortex posterior como los lóbulos temporal y parietal (sistema organizativo de los reconocimientos), estructuras límbicas como la amígdala y el hipocampo (sistema motivacional), zonas de asociación y estructuras subcorticales como los núcleos de la base (el núcleo estriado) (sistema de control sobre las respuestas comportamentales), cerebelo, y sistema reticular activador como los sistemas monoaminérgicos y colinérgicos ascendentes (sistema de atención sostenida).

La corteza paralímbica está formada por la región anterior del giro en cíngulo (áreas 24, 25 y 32 de Brodmann).

La corteza prefrontal y paralímbica están conectadas con diversas estructuras subcorticales formando circuitos frontosubcorticales. Cummings (1993) explica que hay 5 circuitos reconocidos: uno motor, originado en el área suplementaria, otro oculomotor, que parte del área 8 de Brodmann, y otros tres más cuyo origen está en las distintas regiones de la corteza prefrontal (dorsolateral, orbitaria y del giro del cíngulo anterior) (ver figura 3.8). Estos circuitos conectan el lóbulo frontal con el núcleo

estriado, el pálido, la sustancia negra, el tálamo y de nuevo la corteza frontal. Estos circuitos aunque están separados anatómicamente, tienen algunas estructuras en común.

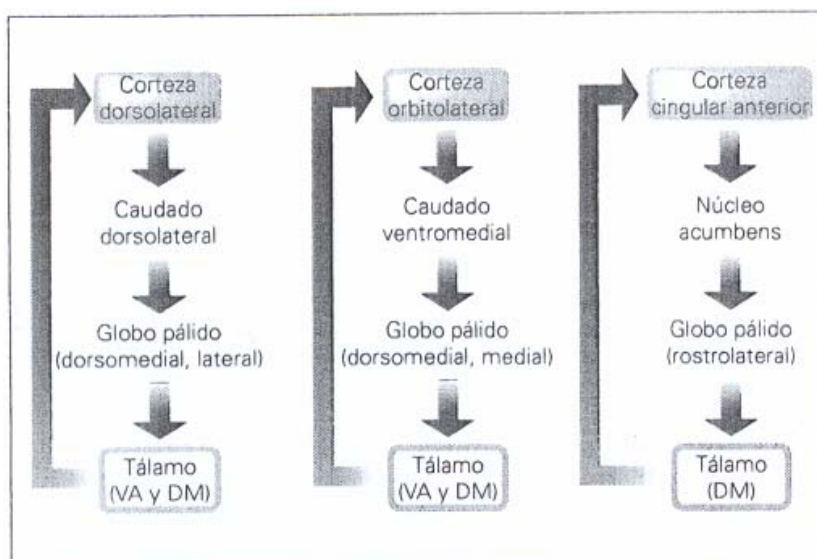


Figura 3.8. Circuitos frontosubcorticales (Cummings, 1985).

En estos circuitos frontosubcorticales intervienen varios neurotransmisores. Las neuronas glutamérgicas excitadoras forman parte de la proyección corticoestriatal. El GABA es el neurotransmisor inhibitorio de la proyección entre el estriado y el pálido, y entre el pálido y el tálamo. La proyección talamocortical es excitatoria, además también intervienen otros neurotransmisores como la acetilcolina, la dopamina y la serotonina (McDowell, Whyte, & D'Esposito, 1998).

Aunque cada uno de los subprocesos parece estar relacionado con regiones específicas de la corteza prefrontal, Tirapu-Ustárrroz et al. (2008b) parten de 4 supuestos básicos:

- Las distintas regiones de la corteza prefrontal intervienen en diferentes aspectos del funcionamiento ejecutivo.

- Un área concreta puede intervenir en distintas funciones en momentos diferentes.
- La corteza prefrontal interviene tanto en regiones corticales posteriores como subcorticales.
- La corteza prefrontal está caracterizada por una gran “flexibilidad neuronal”.

3.4.- PSICOPATOLOGÍA DEL CORTEX PREFRONTAL: SÍNDROME DISEJECUTIVO

Las lesiones en el lóbulo frontal pueden producir alteraciones de naturaleza muy variada, dependiendo de factores como la localización, extensión, lateralidad de la lesión, entre otras (Perea et al., 2001). Hay lesiones que se producen a distancia de la corteza prefrontal, y que pueden dar lugar a síntomas frontales ya que involucran a alguna región o circuito frontosubcortical (Gómez-Beldarraín, 2005). Esto puede ocasionar en las personas, una incapacidad de autocuidarse, de realizar trabajos propios o para otros y de mantener relaciones sociales normales (Lezak, 1995).

Las lesiones del lóbulo frontal pueden provocar alteraciones en la metacognición, lo que afecta a la monitorización y el control en el uso de habilidades cognitivas (Goverover et al., 2005), además de provocar alteraciones en las funciones ejecutivas, afectivas, comportamentales y cambios en la personalidad en pacientes con EM (Arnett et al., 2007).

El **síndrome frontal o dorsolateral**, se produce por una lesión a cualquier nivel del circuito dorsolateral, especialmente en las áreas 9 y 10 de Brodmann (Gómez-Beldarraín, 2005).

Luria fue el primero en asociar las funciones ejecutivas con lesiones frontales, destacando trastornos en la iniciativa, la motivación, la formulación de metas y planes de acción y el autocontrol de la conducta (Luria, 1988; Luria, Pribram, & Homskaya, 1964).

Este síndrome frontal, como se conocía anteriormente a la alteración en la corteza prefrontal y paralímbica, se denomina actualmente ‘síndrome disejecutivo’ (SD) (Grieve, 2000). Fue descrito por Harlow en 1868 cuando describió el caso de un paciente suyo llamado Phineas Gage. Este paciente, un trabajador del ferrocarril de Boston, sufrió un accidente en 1848, a los 25 años de edad, en el que una barra de hierro penetró por el maxilar y le atravesó ambos lóbulos frontales. El paciente ni siquiera perdió el conocimiento. No dejó de hablar, ni presentó un déficit motor ni sensitivo, pero jamás volvió a trabajar, por su gran cambio de carácter. “*Gage, ya no era Gage*” (Damasio, Grabowski, Frank, Galaburda, & Damasio, 1994).

El síndrome disejecutivo se manifiesta en los pacientes con dificultades para centrarse en la actividad y terminarla sin un control ambiental externo (Baddeley, 1986; Baddeley & Wilson, 1988). Se caracteriza por la perseveración en patrones de comportamiento desadaptativos, hay una dificultad para cambiar estos patrones desadaptativos a través de nuevas experiencias de aprendizaje (Robbins & Everitt, 1999), debido a cierta incapacidad para establecer nuevos repertorios conductuales y para usar estrategias operativas (Tirapu-Ustárroz et al., 2002). Las limitaciones en la productividad y creatividad, y la reducción de la flexibilidad cognitiva (Tirapu-Ustárroz et al., 2002), dificultan la resolución de problemas (Perea et al., 2001). Otros de los síntomas son la disminución de la frecuencia verbal gráfica, anomalías en la programación motora, alteraciones en la memoria de trabajo o aprendizaje asociativo, pérdida de energía, déficit en el mantenimiento de la mirada, pseudodepresión, conducta antisocial, déficit de memoria y en la ordenación temporal, déficit de respuesta demorada, déficit en la orientación espacial (Perea et al., 2001), humor expansivo y carencia de censura (Robbins et al., 1999).

En el síndrome disejecutivo existen dificultades para abstraer ideas y para anticipar las consecuencias de su comportamiento, produciéndose un aumento de la impulsividad en la respuesta (Tirapu-Ustárroz et al., 2002). La impulsividad en muchos casos, puede interferir con el proceso de aprendizaje (Milner, 1971; Vilkki & Holst, 1988) o con la ejecución de tareas en las que se necesita una respuesta demorada (Milner, 1971).

Según Allegri y Harris (2001), los problemas mnésicos se refieren a la memoria de trabajo y al recuerdo libre. Las dificultades en el recuerdo libre podrían ser debidas a que para ello son necesarias estrategias internas de búsqueda de la información, estrategias que si no se pueden generar por alguna lesión, impide el acceso espontáneo al trazo mnésico, lo que provoca el olvido. El recuerdo mejora con el reconocimiento frente a una elección múltiple o facilitando una clave semántica, ya que se proporciona la estrategia de búsqueda. Otros fallos de memoria en lesiones frontales son la interferencia proactiva, lo que provoca que el aprendizaje previo interfiera sobre un aprendizaje posterior; dificultades en la búsqueda de información (anomia para evocar palabras); metamemoria (conocimiento subjetivo sobre nuestra propia memoria); y memoria para contexto temporal. Esto último hace referencia a que en las regiones prefrontales se cruza información para ser recordada en el contexto apropiado de eventos tanto en temporalidad como espacialmente. Alteraciones en estas regiones provocarían fallos en la experiencia acumulativa que se necesita para solucionar los problemas (Squire, 1987).

Los problemas en la atención producidos por lesiones frontales, se refieren a alteraciones en la dirección de la atención (negligencias intencionales o hemiacinesia) (Mesulam, 1981), déficit en la atención selectiva (dificultades en el control inhibitorio de las respuestas) (Knight, Hillyard, Woods, & Neville, 1980), y alteraciones en la atención sostenida (Glosser & Goodglass, 1990).

Dentro de la disminución de la fluencia verbal, algunos autores (Baxter & Warrington, 1985; Caramazza & Hillis, 1991; Damasio, 1992; Damasio & Damasio,

1992; Damasio & Tranel, 1993b; Damasio, Tranel, & Damasio, 1992; Daniele, Giustolisi, Silveri, Colosimo, & Gainotti, 1994; Goodglass, Klein, Carey, & Jones, 1966; McCarthy & Warrington, 1985; Miceli, Silveri, Villa, & Caramazza, 1984; Zingeser & Berndt, 1990), incluso otorgan más peso a la fluencia verbal de palabras que designan una acción como indicador de funcionamiento ejecutivo, que a la fluencia fonológica o semántica, ya que han demostrado diferentes sustratos neuroanatómicos para la recuperación de nombres y verbos. Los nombres comunes se representarían en la región temporal posterior y los nombres propios en la región temporal anterior, mientras que la recuperación de verbos estaría representada en las regiones frontales. Los estudios con PET (Warburton et al., 1996) han sugerido que la recuperación de verbos implica además de las áreas frontales, áreas del lóbulo temporal dominante y áreas parietales.

Según la hipótesis de Grossman (1998), el déficit en la recuperación de verbos es debido a una disfunción en el sistema ejecutivo subyacente, lo que dificulta la habilidad para coordinar y manipular mentalmente la información que quizás esté asociada a un verbo. Pero esto de momento solo se ha probado en población clínica (Piatt, Fields, Paolo, & Troster, 1999).

En el síndrome disejecutivo, además se puede producir una alteración intelectual como consecuencia de un trastorno en la función ejecutiva, en la memoria de trabajo, en la memoria (sin llegar a tener amnesia), en la ordenación temporal de acontecimientos o de una secuencia (tanto verbal como motora), por una reducción de la fluidez verbal y no verbal, por un defecto en la programación motora, y por una alteración del comportamiento (Gómez-Beldarraín, 2005).

El **síndrome orbitofrontal** se produce por una lesión en cualquier región del circuito orbitofrontal, especialmente en las áreas basales 11 y 12 de Brodmann (Gómez-Beldarraín, 2005). Se manifiesta con síntomas como cambio de personalidad, caracterizado por rasgos como la inquietud, conducta indiscreta, cambios de humor, jocosidad, indecencia, humor pueril, sentimientos embotados, desapego,

despreocupación, insensibilidad, presunción, grandiosidad, obstinación, conducta egocéntrica e infantil, apatía, falta de espontaneidad, inatención, y distractibilidad (Stuss & Benson, 1986).

Los pacientes con lesiones en esta región pueden presentar una desinhibición, no tienen en cuenta las normas sociales, no tienen control sobre los impulsos (se produce agresividad sin motivo, bulimia), no son capaces de inhibir respuestas incorrectas, y son reiterativos (Gómez-Beldarraín, 2005). Se pueden producir alteraciones de la conducta sexual y alteraciones de la discriminación olfatoria (Perea et al., 2001).

Algunos pueden presentar el síndrome de Lhermitte (Lhermitte, Pillon, & Serdaru, 1986). Otros pueden manifestar ‘moria’ (Damasio et al., 1993a), que es cuando el paciente parece divertirse con lo que a nadie le hace gracia, así como también se ha descrito lo contrario, una incapacidad para captar el sentido de humor. Los pacientes que presentan este síndrome están eufóricos, pudiendo manifestar un trastorno obsesivo-compulsivo (Gómez-Beldarraín, 2005).

El **síndrome mesial frontal** se produce por una lesión en cualquier región del circuito mesial, especialmente en el área 24 de Brodmann, región anterior al giro en cíngulo (Gómez-Beldarraín, 2005). Se caracteriza por mutismo acinético. El paciente está despierto pero con una total apatía (abulia), sin mostrar ningún tipo de emoción (Devinsky, Morrell, & Vogt, 1995). No contesta a las preguntas ni presenta respuestas motoras, pero puede hablar y moverse si le apetece. La desmotivación y la falta de interés por las cosas, también son características de este síndrome mesial (Gómez-Beldarraín, 2005).

En lesiones frontales se pueden producir 2 manifestaciones conductuales importantes: la pseudodepresión y la pseudopsicopatía. La pseudodepresión se caracteriza por hipocinesia, apatía, falta de impulso, reducción del habla, indiferencia, ausencia de motivación, y falta de planificación. La pseudopsicopatía se caracteriza por

hipercinesia, desinhibición sexual, conducta pueril, agitación-impulsividad, irritabilidad, y alteración del juicio social (Perea et al., 2001).

García-Moreno, Duque y Izquierdo (2001) sugieren una pérdida de control inhibitorio que produce conductas inmediatas a veces inadecuadas a estímulos externos, lo que puede dar lugar a agresividad verbal y como consecuencia deteriora la relación afectiva y social. En la actualidad parece existir una correlación entre los cambios conductuales y afectivos, lesiones frontales, y funciones ejecutivas que presentan algunos pacientes de EM (Benedict, Carone, & Bakshi, 2004; Goverover et al., 2005).

Como ya se ha dicho anteriormente, el cortex prefrontal está muy relacionado con otras estructuras cerebrales como la atención, la vigilia y la memoria, con lo que sujetos con lesiones frontales, aún teniendo la información necesaria para solucionar un problema, actúan como si se les hubiese olvidado el procedimiento como consecuencia de un deterioro en el proceso de recuerdo y reproducción de la información almacenada (Perea et al., 2001).

3.5.- FUNCIÓN EJECUTIVA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La EM es una de las patologías neurológicas en las que se han descrito alteraciones en el funcionamiento ejecutivo (Arnett et al., 2007; Foong et al., 1997; Foong et al., 2000), que implican la incapacidad o dificultad para iniciar y llevar a cabo patrones de conducta dirigidos a una meta (Arnett et al., 1994; Beatty & Monson, 1994). No es de extrañar teniendo en cuenta que las placas tienden a afectar preferentemente a los lóbulos frontales, dando lugar a alteraciones cognitivas, emocionales y en el comportamiento (Foong et al., 1997).

Esta alteración de la función ejecutiva, que raramente se presenta aislada (Renom et al., 2006), se muestra en un 19% de esta población (Rao et al., 1991a) y se

caracteriza especialmente por una baja flexibilidad cognitiva (Arango-Lasprilla et al., 2007; Rao et al., 1991a; Sanz de la Torre et al., 2000) y una disminución de la productividad en tareas de fluencia verbal (Drake et al., 2002; Foong et al., 1997; Friend et al., 1999; Kurlat et al., 2005; Rao et al., 1991a) o de dibujos (Rao et al., 1991a). Las personas con EM tienen un rendimiento inferior en tareas de resolución de problemas y habilidades para aplicar estrategias (Amato et al., 1995; Arango-Lasprilla et al., 2007; Beatty et al., 1995; Birnboim et al., 2004), y razonamiento abstracto/conceptual con respecto a personas sanas (Amato et al., 1995; Arango-Lasprilla et al., 2007; Beatty et al., 1995; Foong et al., 1997; Rao et al., 1991a). Sin embargo la capacidad de planificación parece relativamente preservada, aunque sí con un enlentecimiento significativo (Foong et al., 1997).

No hay que olvidar que el procesamiento cerebral que conlleva realizar una tarea de función ejecutiva implica a toda una red neural, en la que también están implicados otros procesos cognitivos como la atención, la memoria de trabajo y el procesamiento de la información, funciones también alteradas por la EM como se ha visto en el capítulo 2 de este trabajo y que en muchos modelos explicativos forman parte también de la función ejecutiva. Por tanto, las diferencias que se dan entre personas con EM y personas sanas no se puede explicar por la inteligencia ni por los déficits en memoria (Arnett et al., 1997), el procesamiento cerebral es mucho más complejo. A su vez que, las alteraciones en la función ejecutiva pueden producir alteraciones en otras funciones como el manejo del lenguaje ambiguo, metafórico e inferido (Renom et al., 2006) o como el hallazgo encontrado en el estudio de Kurlat et al. (2005), donde un elevado número de errores de confabulación e intrusión cometidos por los pacientes con EM, reflejan la importancia del papel que tiene la función ejecutiva en los procesos de organización y recuperación de la información (Birnboim et al., 2004).

Investigaciones anteriores sobre el aprendizaje y la memoria, han demostrado que el uso de imágenes mnemotécnicas mejora la retención en personas con daño cerebral. Las imágenes mnemotécnicas se consideran operaciones estratégicas que están bajo el control ejecutivo consciente, y pueden ser empleadas espontáneamente o

responder a instrucciones específicas (Richardson, 1980). Desde el punto de vista teórico, sus efectos pueden ser debidos a la participación de un sistema representacional distinto cada vez, que está especializado en el almacenamiento de la información no verbal (Paivio, 1971), o al incremento de la especificidad y distintividad de la información que es codificada dentro de un sistema representacional único (Marschark, Richman, Yuille, & Hunt, 1987). Desde otro segundo punto de vista, la eficacia de las imágenes depende de la organización relacional de las imágenes codificadas antes que de sus propiedades pictóricas (Begg, 1983; Bower, 1972).

Cuando las imágenes son proporcionadas por el experimentador, el beneficio es mayor que cuando son generadas por los propios pacientes. Sin embargo, en personas sin ninguna alteración neurológica el beneficio de las imágenes mnemotécnicas es el mismo dando igual quien las haya generado. De esto Richardson (1995) sugiere que los pacientes con daño cerebral tienen problemas con el uso espontáneo de imágenes mentales. Esto fue confirmado en un estudio realizado por Canellopoulou y Richardson (1998) con pacientes de EM.

La utilización de imágenes mnemotécnicas y otras estrategias presuponen una conciencia de los procesos cognitivos, lo que se denomina como “metacognición” (Flavell, 1981) o “metamemoria” (Flavell & Wellman, 1977). Esto refleja un conocimiento individual de cómo, cuándo y dónde, hay que emplear las técnicas (Pressley, Borkowski, & Johnson, 1987). La metamemoria se ha visto en ocasiones afectada en esta patología (Beatty & Monson, 1991b). Un componente específico de la metacognición -relacionado con los procesos de lóbulo frontal- en individuos con EM es la autoconciencia (Jarman, Vavrik, & Walton, 1995). La conciencia de los déficits en EM está relacionada con las alteraciones cognitivas (función ejecutiva, la memoria de trabajo y la fluencia verbal) (Goverover et al., 2005).

No obstante, algunos aspectos de las habilidades metacognitivas dependen de las funciones ejecutivas típicamente atribuidas a los lóbulos frontales (Shimamura & Squire, 1991), pero otras parecen depender de mecanismos afectivos y motivacionales

(Lang & Frith, 1981; Miller, 1980; Norman, 1985). Estos mecanismos al estar alterados en pacientes con EM (Rao, 1986), alteran la eficacia de estas imágenes (Canellopoulou & Richardson, 1998). Canellopoulou y Richardson (1998) sugieren que la capacidad de procesamiento ejecutivo no es un indicador de la capacidad para formar imágenes mentales, sino que determina la capacidad para hacer un uso adecuado y efectivo de esas imágenes en tareas de aprendizaje y recuerdo.

Respecto a los subtipos de EM, Sanz de la Torre y Pérez-Ríos (2000) encontraron en una paciente con EMPP una alteración grave en la función ejecutiva prefrontal, la programación e inhibición de comportamientos, y una leve disminución de la fluencia verbal semántica y fonológica.

El correcto funcionamiento de las funciones ejecutivas exige de capacidades como el razonamiento abstracto y conceptual (Landete et al., 2001), y el hecho de que pacientes con formas progresivas tengan más dificultades en la resolución de problemas que los pacientes con la forma RR (Arnett et al., 1997; Mahler, 1992), sugiere que el que se hayan encontrado alteraciones en las funciones ejecutivas podría deberse a un deterioro en las conexiones entre los lóbulos frontales y las estructuras subcorticales (Landete et al., 2001; Sanz de la Torre et al., 2000). Foong et al. (1997) sugieren que las alteraciones de estas funciones en esta patología se correlacionan con el grado de carga lesional en la sustancia blanca prefrontal. Además según Foong et al. (1997), no todos los componentes de la función ejecutiva están afectados de la misma forma, lo cual sugiere la implicación de factores como la progresión, la alteración neuropatológica subyacente y su localización (Arango-Lasprilla et al., 2007).

4.- EVALUACIÓN EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

4.- EVALUACIÓN EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

4.1.- EVALUACIÓN DEL DETERIORO NEUROLÓGICO, DISCAPACIDAD Y MINUSVALÍA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (*WHO, del inglés World Health Organization*) (1980) el impacto de las enfermedades se mide en función del deterioro, daño o incapacidad (*impairment*); de la discapacidad (*disability*); y de la minusvalía (*handicap*).

- El **deterioro, deficiencia o alteración de la función del miembro, órgano o tejido**, no está relacionado con la capacidad funcional, sino que se define por los síntomas y signos debidos al daño orgánico que causa la enfermedad subyacente.
- La **discapacidad** es la repercusión del defecto funcional en el enfermo. Refleja las limitaciones que tiene la persona para realizar las AVD.
- Y la **minusvalía o desventaja social** refleja la situación ambiental que limita a la persona discapacitada por esa falta de función en el terreno social, laboral, de realizaciones personales, aficiones, etc.
- A estos términos hay que añadir el de **calidad de vida** definido como el grado de satisfacción subjetiva que tiene un paciente con una enfermedad crónica en su vida.

La EM es una enfermedad que produce una serie de síntomas y signos que conllevan un deterioro neurológico con la consiguiente discapacidad que les condiciona a una minusvalía. Medir estas manifestaciones clínicas es muy difícil ya que es

complicado cuantificar la función neurológica, y el deterioro y la discapacidad varían según el curso de la enfermedad de los pacientes (Rudick et al., 1996).

Recientemente, la OMS (1997) ha propuesto una visión mas positiva de la funcionalidad de la EM sustituyendo los términos *disability* (discapacidad) y *handicap* (desventaja social), por *activity* (actividad) y *participation* (participación).

A pesar de la dificultad para valorar y cuantificar las alteraciones que produce la EM, es imprescindible intentar cuantificar cada uno de estos tres aspectos, para obtener información objetiva sobre el curso de la enfermedad, y así poder realizar estudios pronósticos y ensayos clínicos que valoren el efecto de los medicamentos (Izquierdo et al., 2003). Para ello estas escalas deberían ser objetivas, cuantificables, clínicamente relevantes, sensibles, específicas, reproducibles, válidas y fáciles de utilizar (Hobart, Lamping, & Thompson, 1996). Dada esta necesidad, en los últimos años se ha visto incrementado el interés por utilizar escalas de valoración del daño neurológico y la discapacidad de los pacientes con EM (Arbizu-Urdiain, Martínez-Yelamos, & Casado-Ruiz, 2002), así como el número de escalas desarrolladas para este fin (Noseworthy, 1994). El hecho de que haya tantas escalas es porque ninguna cumple con todos los requisitos, pero aunque se hayan encontrado instrumentos de gran sensibilidad para la evaluación, la falta de correlación que existe entre estas escalas ha hecho ver que no se pueden utilizar de forma independiente porque éstas evalúan aspectos complementarios de la enfermedad, y no pueden recoger todas las consecuencias negativas que implica la EM (Izquierdo et al., 2003).

Las escalas de valoración neurológica son escalas que te informan con gran fiabilidad de la magnitud del déficit neurológico, lo que permite controlar la recuperación o compensación del mismo, pero sin embargo recogen mal las dificultades con el entorno. Mientras que las escalas de valoración funcional son muy útiles para conocer la capacidad de relación del paciente con el entorno en el que se desenvuelve y conocer los problemas funcionales en sus actividades cotidianas, lo que permite

establecer un pronóstico. El inconveniente que tienen es que al ser más subjetivas tienen menor fiabilidad (Prieto-González, 2000).

4.1.1.- Escalas que miden el daño o deterioro neurológico

En 1950, Arkin et al. definieron una escala en la que cada sistema neurológico se valora por separado (Arkin, Sherman, & Weinberg, 1950).

En 1951, Alexander creó una escala basada en los signos neurológicos hallados en la exploración (Alexander, 1951). Una de las ventajas que tiene es que es útil para el seguimiento clínico de los pacientes a largo plazo y para detectar cambios neurológicos significativos como consecuencia de los brotes de la enfermedad. Pero tenía el gran inconveniente de que tenían más peso los datos de la exploración aunque no repercutieran directamente sobre la discapacidad, que los datos que repercutían más directamente sobre ésta (Arbizu-Urdiain et al., 2002).

En 1965, Fog propuso una escala basada en la exploración neurológica (Fog, 1965). Pero tiene el inconveniente de que no valora la función sensitiva, la espasticidad y el temblor (Arbizu-Urdiain et al., 2002).

La *Quantitative Clinical Neurological Testing* (Tourtellotte, Haerer, Simpson, Kuzma, & Sikorski, 1965), es otra escala cuantitativa, con un poco más de sensibilidad que la EDSS, pero tiene el inconveniente de que se necesita mucho tiempo para aplicarla, con lo que resulta poco útil (Izquierdo et al., 2003).

En 1978, Patzold et al. publicaron una escala que se basaba en un gran número de categorías de disfunción que eran ponderadas (Patzold, Haller, Haas, Pocklington, & Deicher, 1978), sin embargo algunas de ellas tienen poca relevancia en muchos de los pacientes con EM (Arbizu-Urdiain et al., 2002). Esta escala solo está publicada en alemán.

Entre todas las escalas que valoran la función neurológica, la más utilizada sigue siendo la tradicional *EDSS* (Kurtzke, 1983), que incluye 8 escalas de sistemas funcionales (motor, sensorial, cerebelar, del tronco cerebral, visual, mental, esfinteriano, y el grupo ‘otros’). La descripción de esta escala se ha desarrollado más ampliamente en el apartado 6.3. *Descripción de los instrumentos*, del capítulo 6 de este trabajo.

Dadas las limitaciones de la *EDSS*, en 1984, La Sociedad Americana de EM celebró un taller “*Outcomes assessment in Multiple Sclerosis Clinical Trials: a critical análisis*” para revisar las formas de medir la discapacidad en EM (Whitaker, McFarland, Rudge, & Reingold, 1995). A partir de ahí se creó un grupo de trabajo (NMSS Clinical Outcomes Assessment Task Force) (Rudick et al., 1996) para buscar alternativas que cumplieran estas recomendaciones, y surgió la *Escala Funcional Compuesta para la Esclerosis Múltiple (MSFC, del inglés Multiple Sclerosis Functional Composite)*.

La *MSFC* es una de las primeras escalas que cumple con los requisitos establecidos en esa reunión. En ella se valoran las tres principales dimensiones de la EM: la función cognitiva, la movilidad de los miembros superiores y de los miembros inferiores (Cutter et al., 1999). Se eligieron estos tres aspectos porque eran los que presentaban mayor correlación con la *EDSS* (Cutter et al., 1999; Fischer, Rudick, Cutter, & Reingold, 1999b; Rudick et al., 1997), pero se pueden añadir nuevas dimensiones a medida que se incorporen nuevas escalas específicas y sensibles (Izquierdo et al., 2003). La función cognitiva se mide mediante el *PASAT* a los 3 minutos. La movilidad de las extremidades inferiores se mide por la Prueba de los 25 pasos. Y la función de las extremidades superiores mediante el *9-HPT* (Cutter et al., 1999; Fischer et al., 1999b; Rudick et al., 1997).

La *MSFC* se desarrolla con el objetivo de crear una variable cuantitativa continua, que sea sensible al cambio que se produce en los pacientes a lo largo del tiempo de su enfermedad, eso en lo que la *EDSS* tiene más problemas de sensibilidad, y que así pueda ser estudiada estadísticamente con pruebas paramétricas (Izquierdo et al.,

2003). Además se caracteriza por su objetividad, ya que no deja posibilidad a la interpretación subjetiva y reduce la variabilidad intra e interobservador (Izquierdo et al., 2003), con lo que es más fiable que la *EDSS* para detectar diferencias significativas en los ensayos clínicos a la hora de estudiar el efecto de un tratamiento (Cohen et al., 2001).

Pero esta escala, a pesar de presentar tantas ventajas, no deja claro si mide deterioro o discapacidad, y tampoco tiene en cuenta aspectos relevantes de la enfermedad que pueden ser importantes desde el punto de vista clínico y evolutivo (Izquierdo et al., 2003). La *MSFC*, para lo que puede ser útil, es para el desarrollo de ensayos clínicos terapéuticos para medir diferencias (Arbizu-Urdiain et al., 2002).

Mientras, han ido surgiendo otras escalas como la *Neurologic Rating Scale* (Sipe et al., 1984), escala seminumérica que cuantifica la función neurológica por grupos: las funciones cognitivas y psicopatológicas (10 puntos), motilidad ocular (21 puntos), pares bajos (5 puntos), fuerza (20 puntos), reflejos osteotendinosos (8 puntos), reflejos cutaneoplantares (4 puntos), función sensitiva (12 puntos), función cerebelosa (10 puntos), y marcha y estabilidad (10 puntos). Las alteraciones esfinterianas y sexuales se restan de la cifra total. La puntuación máxima es de 100 (normalidad absoluta).

Esta escala, a pesar de parecer precisa, a la hora de cuantificar el deterioro utiliza términos poco precisos como moderado o grave (Izquierdo et al., 2003). Además la valoración de la función esfinteriana, sexual y cognitiva, son subjetivas. Y en cuanto a la función visual, motora, sensitiva y cerebelosa se maximizan, mientras que signos como la hiperreflexia o respuesta Babinski, se minimizan (Arbizu-Urdiain et al., 2002). En cuanto a la sensibilidad de esta escala, ha resultado ser mejor que la *EDSS* (Arbizu-Urdiain et al., 2002).

La *Illness Severity Score (ISS)* (Mickey, Ellison, & Myers, 1984), es una escala que pertenece a la MRDMS y está basada en las puntuaciones de los sistemas funcionales de la *EDSS*. Está formada por una escala que valora la actividad de la

enfermedad y otra que valora el curso de la misma. La puntuación es la suma ponderada de los valores de cada escala. La correlación interobservador en el estudio inicial fue de 0,93.

En 1988, la IFMSS creó una escala que englobaba aspectos de deterioro, discapacidad y minusvalía (1984a; 1984b), en la cual la *EDSS* era la que valoraba la disfunción. Pero en 1988, Willoughby sugirió sustituirla por la *Neurologic Impairment Scale* (Willoughby & Paty, 1988).

En 1993, se publicó la *Multiple Sclerosis Impairment Scale* (Ravnborg, Gronbech-Jensen, & Jonsson, 1997), que se basa en la exploración neurológica e incorpora una serie de tests cognitivos (fluencia verbal, repetición de dígitos y sustracción). La escala intenta valorar aquellos ítems que son objetivables a través de la exploración neurológica y psicológica evitando los no objetivables, que serían más de discapacidad. Cada sistema se valora sin tener en cuenta la discapacidad que origina. La escala la componen 53 subapartados agrupados en cinco grupos funcionales (cognitivo, pares craneales, fuerza de extremidades inferiores, sensibilidad y funciones complejas). Esta escala tiene la ventaja de detectar cambios en aquellos pacientes con una puntuación en la *EDSS* superior a 5 (Arbizu-Urdiain et al., 2002).

En 1998, apareció la *Integrated Disability Status Scale (IDSS)* o “*Summary measure*” (Liu, Li Wan, & Blumhardt, 1998). Esta escala sería el área bajo la curva evolutiva de la *EDSS* a lo largo del tiempo. Tiene la ventaja de que tiene en cuenta el tiempo que el paciente ha tenido la disfunción aunque después se haya recuperado. El inconveniente de esta escala es que tiene problemas estadísticos.

Es posible que en un futuro algunas de estas escalas se utilicen de forma combinada, y la *EDSS* y la *MSF Composite* se empleen de forma conjunta en los protocolos terapéuticos, probablemente junto con alguna escala de calidad de vida (Arbizu-Urdiain et al., 2002; Izquierdo et al., 2003).

4.1.2.- Escalas de discapacidad

Aunque es importante medir el daño en el SNC con pruebas como la RM, también lo es el determinar si el tratamiento afecta o no a la discapacidad del paciente (Noseworthy, 1994). Existen muchas escalas de discapacidad, aunque se utilizan menos que las de deterioro neurológico. Algunas escalas que miden daño cerebral como la *EDSS*, también incluyen aspectos de discapacidad (Arbizu-Urdiain et al., 2002).

Las primeras escalas de discapacidad tenían como fundamento determinar la historia natural de la enfermedad (Izquierdo et al., 2003). En 1952 surge la *Escala de McAlpine y Compston*, que se basa casi de forma específica en la capacidad de movilización del paciente (McAlpine & Compston, 1952).

Otra de las escalas es la *Medida de la independencia funcional (FIM, del inglés Functional Independence Measure)*. Esta escala de 18 ítems que valoran autocuidado, control de esfínteres, motilidad, locomoción, solución de problemas, integración social y memoria, se centra en valorar la necesidad de cuidados y el grado de satisfacción del paciente con su vida, es decir el impacto que provoca la discapacidad en el paciente, y las necesidades humanas y económicas que necesita para su cuidado (Hall, Hamilton, Gordon, & Zasler, 1993; Noseworthy, 1994). Es una escala sensible y abarca aspectos que no toca la *Incapacity Status Scale*, escala que se comenta más adelante, pero sin embargo no incluye otros que también son importantes como la fatigabilidad, la visión y la disfunción sexual (Prieto-González, 2000). Esta escala además de la discapacidad tiene en cuenta el handicap y la calidad de vida.

La *Escala de Cambridge (CAMSBS, del inglés Cambridge Multiple Sclerosis Basic Score)* (Mumford & Compston, 1993), mide el grado de discapacidad y el curso de la enfermedad en términos de brotes y progresión. Incluye también puntuaciones que valoran el handicap por parte del propio paciente.

La *Incapacity Status Scale (ISS)*, es la escala de discapacidad que se empleó para definir la MRDMS (1984a). Consiste en una entrevista estructurada formada por 16 ítems, basada en cuestiones relacionadas con funciones específicas como subir escaleras, ambulación, transferencias, función esfinteriana, aseo, habilidades para las AVD, etc. e incluye aspectos relacionados con la fatigabilidad. La puntuación va de 0 a 4, en función de la capacidad del paciente para realizar AVD, funciones sensoriales y funciones psicosociales.

La *EDMUS Impairment Scale (EIS)* (Confavreux, Compston, Hommes, McDonald, & Thompson, 1992), está basada en la adaptación de la *EDSS* y aunque esta considerada como escala de evaluación del daño neurológico, valora más la discapacidad.

La *Escala de Troiano* (Cook et al., 1986), esta basada en 3 subescalas: marcha, AVD y transferencias. La valoración de la marcha es parecida a la del Índice de ambulación de Hauser, índice que se comentará más adelante.

La *Guy's Neurological Disability Scale* (Sharrack & Hughes, 1999), se basa en una entrevista para ver la gravedad de la discapacidad en la cognición, humor, lenguaje, deglución, función de extremidades superiores, función de extremidades inferiores, vejiga, función intestinal, función sexual, vitalidad y 'otros'.

4.1.3.- Escalas de minusvalía

La valoración funcional comprende la capacidad del paciente para movilizarse en su entorno, realizar tareas físicas necesarias para su autocuidado (actividades básicas de la vida diaria –ABVD-) y otras tareas encaminadas a mantener su independencia y relación social (actividades instrumentales de la vida diaria -AIVD- y actividades avanzadas de la vida diaria). La valoración de la capacidad funcional en las enfermedades crónicas y sobre todo en las neurológicas, es de gran importancia, de ahí la gran cantidad de escalas que existen para ello (Katz, 1983).

Las ABVD incluyen, principalmente, la valoración del autocuidado y la movilidad, actividades primarias de la persona para tener una autonomía e independencia, y vivir en el domicilio sin necesidad de ayuda (Bermejo, Díaz, & Porta-Etessam, 2001). Las principales escalas que se utilizan para medir este tipo de actividades son las siguientes:

El *Índice de Barthel (IB)* (Mahoney & Barthel, 1965) es una escala que valora ABVD: la alimentación, desplazamiento, aseo personal, manejo en el baño, capacidad para desplazarse en lugares con escaleras, control de esfínteres y capacidad para vestirse. Esta escala al ser creada para medir la discapacidad funcional de pacientes con enfermedades neuromusculares (aunque posteriormente se ha empleado también en otras enfermedades neurológicas), no valora las alteraciones cognitivas ni la capacidad de comunicación (Prieto-González, 2000). El *IB* se ha descrito más ampliamente en el apartado 6.3. *Descripción de los instrumentos*, del capítulo 6 de este trabajo.

La escala *Pulses* (Moskowitz & McCann, 1957), evalúa 6 áreas funcionales: enfermedades y alteraciones neurológicas, actividades de autocuidado dependientes sobre todo de las extremidades superiores, motilidad dependiente de las extremidades inferiores, comunicación, control de esfínteres, y por último, adaptabilidad intelectual y emocional, ayuda de la unidad familiar y disponibilidad financiera. Cada área funcional se puntúa de 1 (normal) a 4 (afectación grave). Esta escala se creó para intentar solucionar los déficits del *IB*, añadiendo ítems referidos al estado social y mental (Arbizu-Urdiain et al., 2002). Posteriormente, Moskowitz (1985) hizo una modificación para simplificar su utilización. También otros autores han hecho modificaciones a esta escala con el objetivo de simplificarla y de hacer un mejor seguimiento a los pacientes (Granger, Albrecht, & Hamilton, 1979). Actualmente no existe una adaptación transcultural a nuestro país.

El *Índice de Katz* (Katz, 1983), es una escala fácil de aplicar, que valora 6 aspectos de las ABVD: lavarse, vestirse, ir al retrete, movilidad, continencia de

esfínteres y alimentación, en los que se puntúa si la persona es dependiente o independiente en cada uno de ellos. La clasificación de los pacientes en grupos funcionales es difícil (Prieto-González, 2000).

La *Escala de Rankin* (Rankin, 1957), es una escala sencilla y fácil, que ubica a los enfermos en 6 grupos según su estado funcional. Su mayor problema es que es poco sensible a los cambios que se dan durante el curso de la enfermedad (Prieto-González, 2000).

La escala de *Evaluación de los autocuidados de Kenny* (Schoening et al., 1965), es más sensible que las anteriores, pero no evalúa el control de esfínteres (Prieto-González, 2000).

La escala de *Evaluación global de Donaldson* (Donaldson, Wagner, & Gresham, 1973), tienen la ventaja de que recoge información de las escalas de Barthel, Katz y Kenny, pero se tarda en aplicar (Prieto-González, 2000).

La *Escala de vida funcional de Sarno* (Sarno, Sarno, & Levita, 1973), tiene como novedad que recoge aspectos cognitivos, la interacción social y diferencia entre las actividades que se realizan en casa y las que se realizan fuera (Prieto-González, 2000).

Por otro lado, las AIVD permiten a las personas adaptarse a su entorno y mantener su independencia, tanto en el domicilio como en la comunidad (Bermejo et al., 2001). Las AIVD dependen además de la capacidad física, del estado afectivo y cognitivo, y del entorno social. Así es, que los ítems que las evalúan dependen en cierta medida de aspectos culturales. Por ejemplo, en el Reino Unido es habitual incluir entre las AIVD la ‘capacidad de preparar una taza de te’, mientras que en Nueva Zelanda se incluye la ‘capacidad de realizar labores de jardinería’. La evaluación de estas actividades no tendría mucho sentido en otros contextos culturales, como España (Bermejo et al., 2001). Algunas actividades son tradicionalmente realizadas por mujeres

(Lawton & Brody, 1969), por lo que algunos autores no las utilizan para evaluar a los varones (Barberger-Gateau et al., 1992) o también hay escalas que incluyen versiones diferenciadas para mujeres y hombres por ese motivo (Bermejo et al., 2001).

El *Índice de Lawton y Brody (IL)* (Lawton et al., 1969) se ha convertido en la escala más utilizada internacionalmente para valorar las AIVD. Mide la capacidad para realizar 8 actividades: usar el teléfono, ir de compras, preparación de la comida, cuidado de la casa, lavado de la ropa, uso de medios de transporte, responsabilidad sobre su medicación y capacidad para utilizar el dinero. Esta escala se ha descrito más ampliamente en el apartado 6.3. *Descripción de los instrumentos*, del capítulo 6 de este trabajo.

Hay pocas escalas de minusvalía específicas para pacientes con EM. La *Environmental Status Scale* es una de las más utilizadas. Se usa dentro de la *MRDMS* (1984a), haciendo hincapié en la relación con el medio, capacidad para trabajar, nivel económico, barreras arquitectónicas, necesidades de ayudas personales o comunitarios y actividades sociales. Para ello enfatiza en las puntuaciones del estado laboral, estado económico y estado del hogar (necesidad de hacer modificaciones en el domicilio como consecuencia de la EM).

La *Escala de handicap de Londres (LHS, del inglés London Handicap Scale)* (Harwood & Ebraim, 1995; Harwood, Rogers, Dickinson, & Ebrahim, 1994) es de fácil aplicación y relativamente sensible. Valora 6 aspectos: motilidad, orientación, ocupación, integración social, independencia física y autosuficiencia económica. Hay autores que piensan que esta escala mide más el handicap percibido por la sociedad que el del paciente (Prieto-González, 2000).

Mientras, las actividades avanzadas de la vida diaria engloban actividades complejas de control del medio físico y del entorno social, que permiten a la persona desarrollar su rol social, tener una buena salud mental y calidad de vida, como son el deporte o el trabajo físico, y las actividades sociales (Reuben, Laliberte, Hiris, & Mor,

1990). Entre las escalas de actividades avanzadas está la Escala de Háncaps de la OMS.

4.1.4.- Escalas que miden aspectos concretos de la función neurológica

Hay una serie de funciones neurológicas que es necesario valorar con unas escalas propias de medida para poder ver la evolución en el paciente y poder compararlo con otros (Arbizu-Urdiain et al., 2002).

La *British Medical Research Council (BMRC)* es una escala aceptada de forma universal para valorar la fuerza muscular del paciente.

El *Índice de ambulación de Hauser* (Hauser et al., 1983), se utiliza para valorar la marcha, puntuando desde 0 (asintomático y activo) hasta 9 (en silla de ruedas e incapaz de moverse por sí mismo). Este índice se utiliza poco de forma aislada, mas bien se incluye dentro de la *EDSS* y del subtest de los 25 pies de la *MSFC* (Izquierdo et al., 2003).

La *Escala de Ashworth* es la que más se usa para medir la frecuencia de aparición de los espasmos y calambres, y para medir la espasticidad con respecto a cómo ésta afecta a la movilidad pasiva de la extremidad afectada (Lee, Caron, Kinnin, & Patterson, 1989). Esta escala generalmente se usa con la *EDSS* y con el *Índice de Hauser*.

También hay indicadores estandarizados breves de las funciones sensoriales y motoras como: el *Rosenbaum Pocket Vision Screener*, para saber si la agudeza visual de los pacientes es adecuada para el desarrollo de los tests neuropsicológicos (Benedict et al., 2002).

Para cuantificar la velocidad motora de la extremidad superior, Benedict et al. (2002) sugieren el *9HPT*.

Para evitar que las respuestas verbales rápidas sean confundidas con disartria en algunos pacientes, se utiliza el *Maximun Repetition Rate of Syllables and Multisyllabic Combinations* (Kent, Kent, & Rosenbek, 1987). Esta prueba evalúa la velocidad articulatoria primaria mediante la repetición rápida de una serie breve de sílabas. Un resultado deficiente puede provocar un mal desarrollo en aquellos tests en que se necesitan respuestas verbales rápidas como el *PASAT*, *Symbol-Digit Modalities Test (SDMT)* y el *Test de asociación controlada de palabras (COWAT, del inglés Controlled Oral Word Association Test)*.

La fatiga es un síntoma crónico que se da con bastante frecuencia en pacientes con EM con una prevalencia de un 60-90% (Colosimo et al., 1995; Krupp et al., 1988). Este síntoma se define como “*la sensación subjetiva de cansancio o falta de energía secundaria o no a un esfuerzo, que presentan la mayoría de los enfermos durante su evolución, sea cual sea el tipo de EM, y que puede llegar a ser muy discapacitante*” (Izquierdo et al., 2003, p. 148). Según la intensidad, puede llegar a limitar la vida laboral, social y cotidiana de muchos pacientes. La fatiga afecta más conforme avanza el día, con el ejercicio, con la exposición a altas temperaturas, con el estrés, la depresión y con ciertos medicamentos. Mientras que mejora con el descanso, el sueño, experiencias positivas y ciertas drogas, etc. (Izquierdo et al., 2003).

La causa de la fatiga no parece estar muy clara. Hay estudios que lo explican como una consecuencia directa de la enfermedad (Kroencke, Lynch, & Denney, 2000), mientras que otros proponen un modelo que tiene en cuenta tres variables (gravedad de los síntomas, problemas para dormir y sintomatología depresiva) para descartar la fatiga como síntoma derivado de la etiología de la enfermedad y atribuir la causa como efecto secundario a estos problemas (Strober & Arnett, 2005).

La MSIF (2008) hace una diferenciación entre fatiga primaria, resultado directo del daño en el SNC, por la cual el cuerpo responde con un enlentecimiento de las reacciones (lasitud, fatiga neuromuscular, fatiga por sensibilidad al calor), y fatiga secundaria, consecuencia de otros factores que no están relacionados con la EM (alteraciones del sueño, infecciones, ejercicio, medicación, depresión, etc.)

La fatiga es un síntoma difícil de valorar dada su subjetividad, y aunque se dispone de muchas escalas de medición, no hay unidad de criterios para su evaluación. La *EDSS* aunque es la escala más utilizada hoy en día, no contempla este síntoma (Izquierdo et al., 2003).

Estas escalas no se pueden considerar como un ‘puro’ indicador de ‘fatiga cognitiva’. Entre las más utilizadas están la *Fatigue Severity Scale (FSS)* (Krupp, LaRocca, Muir-Nash, & Steinberg, 1989). Ésta mide la repercusión que tiene la fatiga en la actividad global diaria del paciente. La *Fatigue Impact Scale (FIS)* (Fisk, Pontefract, Ritvo, Archibald, & Murray, 1994; Fisk et al., 1994), específica para valorar el impacto de la fatiga en determinadas AVD de los pacientes con EM. La *Multidimensional Assessment of Fatigue* (Belza, Henke, Yelin, Epstein, & Gilliss, 1993), *Checklist of Individual Strength* (Vercoulen et al., 1996), *Multidimensional Fatigue Inventory* (Schwartz, Jandorf, & Krupp, 1993), *Fatigue Assessment Instrument* (Smets, Garssen, Bonke, & De Haes, 1995), *Fatigue Scale* (Chalder et al., 1993), *Profile of Mood Status* (McNair, Lorr, & Droppleman, 1992), *Functional Assessment of Multiple Sclerosis* (Cella et al., 1996), *Short Form-36 of the Medical Outcome Survey* (Ware, Kosinski, & Keller, 1994) y *MS Quality of Life Inventory (MSQLI)* (Fischer et al., 1999a), son otras escalas para medir la fatiga en EM.

Además está la escala de Weinschenker (Weinshenker, Penman, Bass, Ebers, & Rice, 1992) en la que como criterio cuantificador se utiliza la opinión subjetiva de los pacientes, comparando el nivel de fatiga que tienen al principio del tratamiento con el que tienen al final.

En España, en 1993 se propuso una nueva escala interesante para evaluar la fatiga, la *Escala descriptiva de Fatiga (EDF)* (*FDS*, del inglés *The Fatigue Descriptive Scale*) (Iriarte et al., 2000), de la que se cuenta con datos normativos para población española y permite una puntuación cuantitativa y cualitativa de la fatiga. En esta escala se evalúa además de la gravedad, los aspectos cualitativos de la misma. Se hace diferencia en la iniciativa a la hora de narrar el síntoma (entre espontánea y reconocida); en la modalidad de fatiga (entre astenia o sensación de cansancio incluso en reposo, fatigabilidad o cansancio al realizar ejercicio, y empeoramiento de los síntomas previos); en la periodicidad de aparición del síntoma (si es esporádica, menos de 15 días al mes; frecuente, más de 15 días al mes; diaria; y permanente); en la limitación producida por la fatiga (ausencia de limitación, limitación al trabajo, a las relaciones sociales y al autocuidado); y en la existencia o no del fenómeno Uhthoff (desmielinización subclínica del nervio óptico). La puntuación total se obtiene multiplicando el valor de la espontaneidad por la suma de los demás, y añadiendo un punto si además sufre el fenómeno de Uhthoff.

Se han propuesto otras escalas, pero no se cree que puedan sustituir a las puramente clínicas, como es el *Test de ejercicio y parada espontáneo y tras animación* (van der Ploeg & Oosterhuis, 1991). En este test se mide la velocidad de conducción central y el ejercicio aerobio.

El Comité Ad-hoc del Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología (2007) advierte que el dolor es un síntoma infravalorado, que se da en un 50–60% de los pacientes, en forma de dolor musculoesquelético, dolor paroxístico y dolor neurogénico crónico, debido a neuritis óptica, neuralgia del trigémino, crisis tónicas dolorosas, disestesias dolorosas paroxísticas en extremidades, signo de Lhermitte doloroso, sensaciones disestésicas “eléctricas” en tronco y miembros inferiores, y lumbalgia. Para medir este aspecto se suele utilizar una escala ordinal, visual linear, o el *Cuestionario de McGill* (Melzack, 1975).

4.1.5.- Escalas de calidad de vida

Como ya ha expuesto en el apartado 2.1.- *Antecedentes y situación actual*, del capítulo 2 de este trabajo, la discapacidad física y la alteración cognitiva ocasionan una disminución de la calidad de vida, de la independencia y del bienestar emocional, incluso en las primeras fases de la enfermedad (Amato et al., 1995).

El concepto de calidad de vida está relacionado con el de salud. La OMS define salud como “*un estado de completo bienestar físico, mental y social*” y no solamente como la ausencia de afecciones o enfermedades. Y la calidad de vida sería la percepción individual y subjetiva que tiene el paciente, del estado de salud con el impacto de la enfermedad y sus consecuencias, quien establece una ‘comparación’ entre como está y como querría estar respecto a su estado de salud (Izquierdo et al., 2003).

Los autoinformes que indican el estado de salud del paciente como los cuestionarios de calidad de vida y las escalas que valoran el impacto de la enfermedad, están aumentando su reconocimiento como un resultado secundario en los parámetros de la investigación de la EM (Fischer et al., 1999a). Esto se debe a que se cree que la perspectiva del paciente es clave en la rehabilitación, al igual que las pruebas de los agentes terapéuticos (Thompson, 2002).

La investigación sobre la calidad de vida de los pacientes permite tomar decisiones importantes y de mucha repercusión social en política sanitaria, ya que además de identificar y evaluar problemas, puede evaluar prácticas clínicas, ponderar los resultados de las mismas y analizar la relación entre coste-utilidad de los tratamientos (Martínez-Martín, 2001).

Estas escalas tienen la finalidad de valorar el impacto global de la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes. Algunas parecen una escala de handicap y otras parecen más una escala de cómo vive el paciente en su enfermedad (Arbizu-Urdiain et al., 2002).

Izquierdo y Ruiz-Peña (2003) sugieren que hay que diferenciar el concepto de calidad de vida relacionado con la enfermedad del concepto general de calidad de vida. Esto se puede hacer con el indicador del concepto de año de vida ajustado por calidad ganado a la enfermedad. Esto es una unidad que integra la cantidad de vida y la calidad de vida relacionada con la enfermedad.

Desde el punto de vista metodológico, como el resto de escalas, debe reunir los requisitos mínimos de sensibilidad, fiabilidad, validez y facilidad de uso, e implicar al menos las dimensiones física, mental y social (Izquierdo et al., 2003).

Estas escalas constan de ítems que tienen en cuenta situaciones comunes a todas las personas como son el estado civil, situación profesional, situación emocional, relaciones sociales, demanda ayuda externa o familiar, y ayuda económica. Los ítems se cuantifican antes y después de la aparición de la enfermedad para ver el grado de afectación de ésta sobre el paciente (Izquierdo et al., 2003). En los últimos años, la tendencia es sacar escalas de calidad de vida más específicas de la enfermedad que se quiere valorar, en lugar de ser tan genéricas (Martínez-Martín, 1999).

Por estas razones, los cuestionarios más utilizados para la EM son el *Short Form (SF-36)* (Garratt, Ruta, Abdalla, Buckingham, & Russell, 1993), que además de incorporar todos los ítems mencionados anteriormente, está validado para EM (Brazier et al., 1992), y todos aquellos cuestionarios que derivan de ésta escala, como es el caso de la *Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQOL-54)*, formada por el SF-36 más 18 ítems específicos de EM. Esta escala con alta fiabilidad y validez (Vickrey, Hays, Harooni, Myers, & Ellison, 1995) está adaptada a la población española (Aymerich et al., 2006).

La *Medida de valoración funcional en EM (FAMS, del inglés Functional Assessment in MS)* (Cella et al., 1996), es la FIM con 12 ítems añadidos, que incorporan componentes cognitivos, conductuales, de comunicación y de integración social, lo que

demora el tiempo de aplicación pero mejora la sensibilidad de la *FIM*. Esta escala es una de las más utilizadas porque ha sido adaptada también a la población española (Rivera-Navarro, Benito-León, & Morales-González, 2001).

Otras escalas son el *Cuestionario General de Salud (GHQ, del inglés General Health Questionnaire)*, el *Functional Status Questionnaire (FSQ)* (Noseworthy, 1994; Prieto-González, 2000) y el *Disability and Impact Profile (DIP)* (Lankhorst et al., 1996), cuestionarios que destacan por su amplia utilización en pacientes con EM.

La *Escala de resultados de Glasgow (GOS, del inglés Glasgow Outcome Scale)*, la *Escala de valoración de la discapacidad (DRS, del inglés Disability Rating Scale)*, el *Programa de valoración de Glasgow (GAS, del inglés Glasgow Assessment scale)*, el *Informe de evaluación de la discapacidad de Graig (CHART, del inglés Craig Handicap Assessment and Reporting Technique)* y el *Cuestionario de integración comunitaria (CIQ, del inglés Community Integration Questionnaire)*, son otras escalas utilizadas para evaluar resultados e integración comunitaria (Boake & High, Jr., 1996).

El *Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS)* (Gold et al., 2001), la *Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29)* (Hobart, Lamping, Fitzpatrick, Riazi, & Thompson, 2001), el *Múltiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI)* (Ritvo, Fischer, & Miller, 1997) y otros autoinformes propuestos por otros autores (Pfennings et al., 1999; Vickrey et al., 1995), también son cuestionarios para valorar la calidad de vida de los pacientes con EM, pero solo en el *HAQUAMS* y en el *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* se han demostrado su fiabilidad y validez para valorar la calidad de vida y sintomatología afectiva en pacientes con EM con alteraciones cognitivas (Gold, Schulz, Monch, Schulz, & Heesen, 2003).

El *EuroQuol*, es otra escala que se empieza a utilizar para valorar la relación coste-beneficio, aunque todavía no existen muchos datos respecto a pacientes con EM, pero sí respecto a otras patologías (Cook, O'Regan, & Galland, 1996).

Algunos investigadores (Patrick & Erickson, 1993) afirman que como no hay una buena correlación entre las variables clínicas y las de RM, ninguna de ellas se puede establecer como marcador único de la enfermedad. La calidad de vida de los pacientes con EM está influida por la pérdida de capacidades, y la forma de percibir el paciente su situación funcional y la pérdida de oportunidades sociales relacionadas con la enfermedad o sus tratamientos.

Como se ha comentado en el capítulo 2, las alteraciones cognitivas al estar pobremente relacionadas con los indicadores del estado de la enfermedad y la discapacidad física (Amato, Ponziani, & Amaducci, 1999; Beatty et al., 1990; Rao et al., 1991a), hace que el estado del empleo y la función social, así como el incremento de la fatiga y la depresión, tengan un mayor impacto en el cuestionario de calidad de vida del paciente (Bagert et al., 2002; Gold et al., 2001; Rao et al., 1991b).

Hay estudios que señalan a la limitación física como la causa más frecuente de inactividad laboral en pacientes con EM y no al deterioro cognitivo (Vicens & de Castro, 1992), mientras otros señalan todo lo contrario, personas con esta patología, con poca discapacidad física, que no pueden trabajar por un gran déficit cognitivo (Franklin, Nelson, Filley, & Heaton, 1989; Rao et al., 1991b). Estudios más recientes parecen indicar una correlación entre las áreas frontales de la cognición y los índices de calidad de vida (Cutajar et al., 2000).

Los instrumentos de medida de la calidad de vida de los pacientes, proporcionan una respuesta poco exacta de la situación en la que están, pero responde a su calidad de vida, que es lo que ellos demandan (Tukey, 1962). Para medidas más objetivas se utiliza la RM para valorar la atrofia cerebral (Janardhan & Bakshi, 2000).

Hasta aquí ha sido la revisión de las escalas más utilizadas en la evaluación del deterioro neurológico, discapacidad y minusvalía. La National Multiple Sclerosis Society hace una recomendación al respecto, la de automatizar las escalas de medida

para disminuir la variabilidad inter e intraobservador (Rudick et al., 1997), y de hecho Arbizu-Urdiain et al. (2002) y otros investigadores lo vienen intentando desde hace años con las escalas *EDSS*, *NRS-SCRIPPS* y *MSF Composite*. El proceso de automatización consiste en crear un programa informático que basándose en los signos encontrados en la exploración neurológica formal y en la capacidad de ambulación, a través de un algoritmo calcula directamente cada uno de los sistemas funcionales y la *EDSS* total, y así no influyen factores externos que puedan sesgar la puntuación.

4.2.- EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA

En la EM también se pueden producir alteraciones psiquiátricas como ya se ha comentado en el capítulo 1 de este trabajo, debido no solo a la reacción natural que se produce al conocer el diagnóstico de la enfermedad, sino también por los daños focales que ésta produce y por los efectos de la medicación (Izquierdo et al., 2003). Estas alteraciones psiquiátricas se dan en un 60-80% de los pacientes (Feinstein, 1999) y producen un aumento de la morbilidad, reducen la capacidad funcional y afectan a la calidad de vida del paciente (Izquierdo et al., 2003).

Beatty (1996) ha hablado de cambios en la personalidad y conducta como hipotimia, apatía, falta de iniciativa, depresión con estado de ánimo disfórico, labilidad emocional y exacerbación de rasgos del carácter premórbido. En la actualidad se cree que existe una relación etiológica común entre las alteraciones frontales, la afectación de ciertas funciones ejecutivas, y los cambios conductuales y afectivos que presentan algunos pacientes con EM (Benedict et al., 2004; Goverover et al., 2005).

La depresión es uno de los síntomas más comunes entre los pacientes con EM, con una prevalencia aproximada del 50% (Feinstein, 2004), prevalencia muy alta con respecto a otras patologías neurológicas crónicas con incapacidad física similar (Minden, Orav, & Reich, 1987; Schiffer & Babigian, 1984), lo que hace sospechar de la etiología de la depresión. Algunos autores plantean que los episodios depresivos

dependen de dónde se localicen anatómicamente las zonas desmielinizadas (Young, Saunders, & Ponsford, 1976), mientras que otros autores sugieren que la depresión es una reacción psicológica normal que surge ante el impacto de la enfermedad o bien un síntoma intrínseco del mismo proceso patógeno (Schiffer, Caine, Bamford, & Levy, 1983) y otros lo han asociado a la gravedad de la fatiga (de Castro, Carreño, & Iriarte, 1994).

En el estudio de Shnek et al. no se encontró una correlación significativa entre la depresión y el grado de discapacidad o gravedad de la enfermedad pero sí relaciona la depresión con pensamientos de indefensión aprendida, distorsiones cognitivas depresogénicas y baja percepción de autoeficacia (Shnek, Foley, La Rocca, Smith, & Halper, 1995).

A pesar de la importancia que tiene la depresión en los pacientes con EM, todavía no hay un consenso de criterios para su evaluación, ya que algunos investigadores consideran que los síntomas neurovegetativos de la depresión no son indicadores válidos de este síntoma por solaparse con otros de esta enfermedad, mientras otros opinan lo contrario (Arnett, 2001).

Actualmente el *Inventario de depresión de Beck (BDI)* (Beck, Rush, Shaw, & Emery, 1979) es el más utilizado en la población española (Sanz & Vázquez, 1998). De este inventario se habla más detalladamente en el apartado 6.3. *Descripción de los instrumentos*, del capítulo 6 de este trabajo.

Otra alternativa es la *escala del Centro para el Estudio Epidemiológico de la Depresión (CES-D)* (Mohr et al., 1997).

Benedict et al. (2002) recomiendan como indicador de depresión el *Chicago Multiscale Depression Inventory (CMDI)* (Nyenhuis et al., 1995). Esta prueba está dividida en subescalas que contienen componentes vegetativos, del humor y evaluativos de depresión, permitiendo saber si estos síntomas están influyendo o no (Mohr &

Goodkin, 1999), pero todavía no se ha traducido ni baremado con población española (Nyenhuis et al., 1998).

El *Beck Depresión Inventory-Fast screen (BDI-FS)* (Beck, Steer, & Brown, 2000), es otro buen indicador de depresión, pero todavía no está validado para la EM.

La ansiedad es otro de los síntomas habituales en la EM, con una prevalencia que oscila entre un 25-95% (Minden, Frumin, & Erb, 2003). Según los criterios *DSM-IV* (American Psychiatric Association, 1994), este síntoma se caracteriza por ser persistente en el tiempo (más de seis meses) y generalizado sobre una amplia gama de acontecimientos, que se manifiesta con la aparición de respuestas y manifestaciones psicofisiológicas (palpitaciones, alteraciones gastrointestinales, sensación de ahogo, temblores, etc.) (Peñacoba et al., 2007).

Los factores que provocan ansiedad en los enfermos con EM son el miedo, la incertidumbre sobre la evolución de la enfermedad (como puede ser la aparición de nuevos brotes, trastornos cognitivos, o la necesidad de una silla de ruedas) el ser dependiente de otros, la dificultad para las AVD, y las relaciones sociales y laborales, entre otras (Peñacoba et al., 2007). Además algunos investigadores sugieren una relación entre la ansiedad y la sintomatología depresiva (Murray, 1995).

Para evaluar este síntoma puede utilizarse la *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*, que también evalúa otros síntomas psiquiátricos (Rhoades & Overall, 1988), la *Hamilton Anxiety Scale (HAMA)* (Hamilton, 1959) y la *Goldberg Anxiety and Depression Scale* (Barak, Gabbay, Gilad, & et al., 1999).

En pacientes en fases avanzadas de la enfermedad se han encontrado síntomas de labilidad emocional caracterizados por manifestaciones de alegría y euforia inapropiada, con fuertes cambios de humor, que no tiene que ver con el estado físico que provoca la enfermedad, ni las circunstancias sociales que rodean al paciente (Feinstein, 1999). El trastorno bipolar y la psicosis se dan raramente (Díaz-Olavarrieta,

Cummings, Velazquez, & Garcia de la, 1999; García-Moreno et al., 2001), este último tiene una prevalencia estimada del 5% (Herrero et al., 1990).

Para la afectación del humor, la escala más utilizada para definir y cuantificar en términos de comportamiento, es la del *DSM-IV* (American Psychiatric Association, 1994).

No obstante, no parece estar muy claro si la aparición de síntomas psiquiátricos en personas afectadas de EM es debido a una coincidencia de dos enfermedades o una consecuencia de las lesiones desmielinizantes ocasionadas por la EM (Feinstein et al., 1992; Honer, Hurwitz, Li, Palmer, & Paty, 1987). En estudios realizados en pacientes con esta patología que han sufrido síntomas psicóticos parece que la hipótesis que cobra más fuerza es esta última, ya que la mayoría de los pacientes que sufrían síntomas psicóticos asociados a un brote de EM mejoraban tras la administración de corticoides (Castellanos-Pinedo, Galindo, Adeva-Bartolomé, & Zurdo, 2004; Feinstein, du Boulay, & Ron, 1992). En lo que también existe discrepancia es en la hipótesis de que un tratamiento para la EM (IFN) pueda ser el que ocasione los síntomas psicóticos. Según el estudio de Castellanos-Pinedo et al. (2004) a una paciente con EMPS, la retirada del fármaco y la posterior readministración mientras el brote de esclerosis, no produjo ningún cambio de los síntomas psiquiátricos, pero en el estudio de Goeb et al. (2003) a un paciente con EM si que hubo mejorías cuando se le retiró el fármaco. Dada tal controversia, Castellanos-Pinedo et al. (2004) sugieren la retirada temporal del fármaco ante la aparición de sintomatología psiquiátrica.

4.3.- EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La evaluación neuropsicológica en el campo de la EM ha cobrado mucha importancia en los últimos años, a diferencia de la intervención neuropsicológica, de la

que son necesarios estudios futuros que investiguen los efectos del tratamiento neuropsicológico (Barroso et al., 2000).

4.3.1.- Pruebas de evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple

Las alteraciones cognitivas en pacientes con EM son difíciles de detectar en la exploración neurológica (Fischer, 1989; Fischer et al., 1994; Peyser, Edwards, Poser, & Filskov, 1980) sin una valoración neuropsicológica formal. En la actualidad, hay un gran énfasis en el tratamiento e intervención temprana para detener la alteración cognitiva ya en estas primeras fases de la enfermedad (Benedict et al., 2002), por eso la valoración neuropsicológica ya no requiere un diagnóstico de EM (McDonald et al., 2001; Poser et al., 1983) ni de déficits cognitivos para poder realizarla. Pero esto solo es posible llevarlo a cabo si se desarrolla en un coste de una manera efectiva (Benedict et al., 2002). Para ello, Benedict et al. (2003) crean el *Self-administered 15-item questionnaire*, en el que además de identificar alteraciones cognitivas tempranas, importante para predecir problemas en la calidad de vida, se puede utilizar para controlar a los pacientes durante el tratamiento.

Respecto a las ‘herramientas utilizadas’ para medir estas alteraciones neuropsicológicas, no se ha llegado a un acuerdo unánime sobre la batería de test más apropiada para cada momento del curso de la enfermedad (Landete et al., 2001). Se han propuesto diversas baterías como la **Neuropsychological Screening Battery (NSB)** de Franklin et al. (Franklin, Heaton, Nelson, Filley, & Seibert, 1988) que incluye: *SDMT*; *TMT A, B*; *Numerical Attention Test*; *Prose Learning (Wechsler Memory Scale) (WMS)*; *Visual Learning and Copy* (parte de la *FCRO*); *Visual Naming*, *Aural Comprehension of Words and Phrases*, and *Speech Articulation Rating from Multilingual Aphasia Examination*; *Western Aphasia Battery Commands with Auditory Sequencing*; y *Phonemic fluency* (escrito y oral).

Brief Neuropsychological Battery (BNPB) de Rao et al. (1991a), está compuesta por: *PASAT*; *Buschke Verbal Selective Reminding Test* (12 items x 12 pruebas, con demora); *7/24 Spatial Recall Test (SPART)*; *COWAT*.

Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI) de Beatty et al. (1995), está compuesta por: *Verbal Learning* (10 items x 3 pruebas); *Shipley Institute of Living Scale (SILS)*; y *SDMT* (versión oral).

Basso Screening Battery (Basso, Beason-Hazen, Lynn, Rammohan, & Bornstein, 1996) incluye: *Seashore Rhythm Test*; *Logical Memory (WMS-R)*; *COWAT*; y *Halstead-Reitan Graphesthesia and Stereognosis*.

La **Batería Neuropsicológica** de Peyser et al. (Peyser et al., 1990) utiliza para valorar la demencia global el *Mini-Mental State Examination (MMSE)*. Para la velocidad de procesamiento de la información y la memoria de trabajo, están el *Auditory As*, *TMT A* (es opcional); *PASAT*; *SDMT*; *Modified Stroop Test*. Para el aprendizaje y la memoria, el *California Verbal Learning Test (CVLT)*; *WMS-R Logical Memory*; *7/24 SPART*. Para el razonamiento y la función ejecutiva, el *WCST*; *Raven's Standard Progressive Matrices* (es opcional); Subtest de comprensión de la Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (*WAIS-R*). Para las habilidades visuo-espaciales, *Abbreviated Hooper Visual Organization Test (HVOT)*; *Modified WAIS-R Block Design*. Y para el lenguaje, *Abbreviated Boston Naming Test*; *COWAT*.

Las baterías neuropsicológicas de Franklin et al. (1988), Rao et al. (1991a), Beatty et al. (1995) y Basso et al. (1996), son demasiado breves para una valoración clínica (Benedict et al., 2002). Así como la batería propuesta por Peyser et al. (1990) es ineficiente ya que incorpora demasiados indicadores de función cognitiva y no estandarizados o abreviados, lo que dificultaría su aplicación (Benedict et al., 2002).

Hay pocas baterías de cribado neuropsicológico específicas para EM, además que no están validadas en español (Krupp et al., 1989). La más utilizada en esta

patología y que además cuenta con datos normativos para población española es la versión modificada de la BNPB, la **Brief Repeatable Battery-Neuropsychological (BRB-N)** (Rao & Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society, 1990). Esta batería es una versión abreviada de otra batería mucho más amplia formada por 23 tests neuropsicológicos seleccionados por la Neuropsychological Research in Multiple Sclerosis. Rao & Cognitive Function Study Group of the Nacional Multiple Sclerosis Society (1990) eligieron los tests que mostraban mayor sensibilidad al deterioro cognitivo en la EM para formar parte de esta batería más breve y así el tiempo de administración se reduce a 20 minutos aproximadamente. Se modificaron algunas de las pruebas para que no influyeran los problemas motores y sensitivos característicos de esta patología (Rao et al., 1990) y de cada uno de los subtest se hicieron 15 versiones alternativas para usar esta batería en estudios longitudinales (Boringa et al., 2001), de las cuales 2 se han traducido al castellano y existen datos normativos para población española (Krupp et al., 1989). Finalmente, los subtest que componen esta batería son: el *Selective Reminding Test*, para valorar aprendizaje y la memoria a largo plazo verbal; el *10/36 SPART*, para evaluar el aprendizaje y la memoria a largo plazo visoespacial; el *SDMT*, para atención sostenida, concentración y velocidad visomotora, con la ventaja de que al ser respuestas verbales reduce la posible influencia de alteraciones motoras; el *PASAT*, para atención sostenida, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento de la información; y el *Word List Generation (WLG)*, para evaluar fluencia verbal semántica mediante la producción de palabras de manera espontánea (Rao et al., 1990). Este test ha resultado ser incluso más sensible y específico que el *MMSE* (Beatty & Goodkin, 1990). Scherer et al. hizo una estandarización de esta prueba para regiones de habla germana y en su aplicación en EMRR y EMPS encontró la misma proporción de deterioro que el descrito en la literatura (Scherer, Baum, Bauer, Gohler, & Miltenburger, 2004).

En los últimos años se han buscado, utilizado y normalizado baterías que permiten hacer una evaluación suficientemente sensible y específica que no precisan mucho tiempo (Bever, Grattan, Panitch, & Johnson, 1995; Boringa et al., 2001).

Cuando la exploración neuropsicológica se hace con fines de investigación, el objetivo es aumentar el conocimiento sobre las características que definen el perfil neuropsicológico de una específica muestra de pacientes. Pero dado el alto coste económico y de tiempo que implica el utilizar baterías amplias (Barroso et al., 2000), últimamente estas baterías se están utilizando con el objetivo de obtener una selección de aquellas pruebas que son más sensibles para identificar las alteraciones neuropsicológicas que presentan los pacientes con EM (Basso et al., 1996; Beatty et al., 1995; Rao et al., 1991a). Se trata de reducir costes pero sin perder eficacia diagnóstica (Barroso et al., 2000).

En el desarrollo de la clínica con pacientes con EM, en los que el deterioro cognitivo no es un hecho generalizado, no hay razón para hacerles pasar a todos los pacientes por evaluaciones repetidas de carácter exhaustivo (Barroso et al., 2000). Con lo que los procedimientos de evaluación breve pueden emplearse como procedimiento inicial para detectar la presencia de los déficits cognitivos y después determinar si conviene o no hacer una exploración más exhaustiva (Barroso et al., 2000; Izquierdo et al., 2003). Este es un método eficaz para controlar la evolución de los déficits y el tratamiento de la enfermedad (Barroso et al., 2000). Aunque el hecho de utilizar distintas pruebas, no equivalentes, para las mismas funciones, puede producir datos contradictorios en los resultados y dificultad para comparar e interpretar (Izquierdo et al., 2003).

La utilización de este método también tiene riesgos. Se pueden obtener porcentajes altos de falsos negativos, que se refiere a calificaciones que están dentro de la normalidad porque rinden bien en la globalidad de las pruebas seleccionadas, pero sin embargo presentan algún déficit cognitivo. Además de que no hay muestra de una buena correlación entre estos instrumentos de evaluación con el nivel de incapacidad funcional (Barroso et al., 2000). Basso et al. (1996) atribuyen estos riesgos al hecho de que las pruebas seleccionadas no abarcan suficientemente la totalidad de funciones cognitivas para poder identificar las alteraciones cognitivas del paciente. Para ello proponen como

instrumento de evaluación selecciones más amplias para ganar en sensibilidad aunque ello suponga un mayor coste.

En el desarrollo de la investigación, la utilización de instrumentos breves y eficaces para identificar la presencia de déficits cognitivos en pacientes con EM favorece el estudio con muestras amplias reduciendo los costes (Rudick et al., 1997). Pero este método no es útil cuando el objetivo es profundizar en las características de los déficits cognitivos, en su naturaleza o en relación entre diferentes tipos de disfunción, para lo que es mejor protocolos de evaluación amplios y diseñados para su objetivo (Barroso et al., 2000).

En la actualidad, aunque se está progresando en el intento por obtener instrumentos de evaluación que combinen la eficacia diagnóstica, la utilidad clínica y la brevedad, es difícil que puedan sustituir estas evaluaciones amplias en las que la extensión y naturaleza de los déficits queda mejor delimitada (Barroso et al., 2000).

Dado que la valoración neuropsicológica oscila en un continuum que puede ir desde el rastreo breve, utilizado para identificar a pacientes que necesiten un test adicional, hasta una evaluación comprensiva de los déficits de un paciente, Benedict et al. (2002), plantean una aproximación intermedia, un examen neuropsicológico mínimo que valoraría los rasgos principales de la disfunción cognitiva relacionada con la EM. Esta batería neuropsicológica formal, que es lo suficientemente flexible para adaptar mejoras en sus tests o sustituirlos por otros psicométricamente superiores, cuenta con un amplio consenso en la actualidad. Los tests que componen su **Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS)** son los siguientes:

El *PASAT*, desarrollado por primera vez por Gronwall (1977) para valorar a pacientes que estaban recuperándose de una conmoción cerebral, requiere un procesamiento de la información rápido, una distribución simultánea de la atención para dos tareas, la habilidad de cálculo y memoria de trabajo. Cuando se empezó a usar este test con pacientes con EM, Rao et al. (1990) modificaron el número de intervalos

interestímulo y los índices de presentación (3.0 y 2.0 s) en lugar de los cuatro intervalos interestímulo que tenía el formato original (2.4, 2.0, 1.6 y 1.2 s).

El *SDMT* (Smith, 1982) es utilizado para valorar la atención sostenida, concentración, velocidad visuomotora y memoria de trabajo. Es necesario el recuerdo de la información adquirida recientemente, y en los pacientes con EM se observa una pobreza en esta memoria reciente (Beatty, Goodkin, Monson, Beatty, & Hertsgaard, 1988; Fischer, 1988; Grant, McDonald, Trimble, Smith, & Reed, 1984; Rao et al., 1984; Rao et al., 1989b; Rao et al., 1990). El *WAIS-III* (Wechsler, 1997) incorpora una prueba dígito-símbolo escrita (subtest Clave de números) muy similar al *SDMT*.

El *CVLT-II* que recientemente ha sido revisado (Delis, Kaplan, & Ober, 2000), es utilizado para examinar aprendizaje y memoria. Este test proporciona una amplitud de variables adicionales para valorar los procesos cognitivos que quizás afecten al desarrollo, como es la agrupación semántica, la susceptibilidad a la interferencia y la curva de aprendizaje. Aunque las puntuaciones obtenidas en estas variables quizá no son estadísticamente estables.

El *Brief Visuospatial Memory Test-Revisado (BVMT-R)* (Benedict, 1997; Benedict, Schretlen, Groninger, Dobraski, & Shpritz, 1996) es muy sensible a la enfermedad cerebral en general (Benedict, 1997) y también es utilizado con pacientes con EM (Benedict, Priore, Miller, Munschauer, & Jacobs, 2001). Es un indicador de aprendizaje espacial y memoria.

El *Delis Kaplan Executive Function System (D-KEFS) Sorting Test (DST)* (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001) es un indicador de funcionamiento ejecutivo.

El *Benton's Judgement of Line Orientation Test (JLO)* (Benton, Silvan, Hamsher, Varney, & Spreen, 1994) es un indicador de habilidad visuoespacial. Se trata de identificar el ángulo definido por dos líneas estímulo de entre las expuestas visualmente abarcando 180 grados.

El *COWAT* (Benton & Hamsher, 1989) es utilizado para valorar las alteraciones en el lenguaje. En esta prueba se trata de decir tantas palabras como se pueda en un minuto sobre cada uno de los tres diferentes estímulos. Las estrategias que se utilizan en el desarrollo de este test también se pueden valorar (Troster et al., 1998; Troyer, 2000) aunque la fiabilidad estadística no está establecida. Pero este indicador de fluencia fonémica, no puede ser considerado como un indicador de lenguaje ‘puro’ porque su desarrollo está influido por la eficiencia y la velocidad de búsqueda en el léxico. Aunque se ha demostrado que es sensible a la alteración cognitiva relacionada con la EM, el léxico no tiene porque coincidir con otros idiomas distintos al inglés. Una solución que proponen Benedict et al. (2002) a esto, sería desarrollar un nuevo test de fluencia fonémica usando letras que produzcan un alto número de palabras a través de diferentes lenguas y países.

El tiempo aproximado de administración de esta batería es de 90 minutos y cada uno de los tests cuenta con versiones alternativas para poder hacer estudios longitudinales. Todos los test cuentan con datos normativos para la población de habla inglesa, pero solo algunos de ellos cuentan con traducción y datos normativos en castellano, con lo que la aplicación del *CVLT-II*, el *BVMT-R* y el *D-KEFS* puede ser controvertida en población española (Arnett et al., 2007).

Para valorar la memoria de trabajo en la EM se han utilizado tres paradigmas experimentales importantes: el *paradigma de doble tarea de Baddeley y Hitch* (Baddeley et al., 1974) aplicado a pacientes con EM por D’Espósito et al. (1996), pero tiene el inconveniente que aunque esta metodología quizás sea sensible a la disfunción cognitiva en estos pacientes, no ha sido bien estandarizada; el *Keeping Track Task* (Salthouse, 1992; Salthouse, Babcock, & Shaw, 1991) que es sensible a los déficits leves en EM que no son evidentes en pruebas neuropsicológicas clínicas estandarizadas (Archibald & Fisk, 2000), aunque como le ocurre al *PASAT*, sus resultados pueden estar influenciados por la habilidad en el cálculo; y el *procedimiento n-back* aplicado en EM (Wishart et al., 2001), que al igual que el *PASAT*, necesita un almacenamiento temporal,

ensayo y actualización de la información guardada en la memoria de trabajo, pero que a diferencia del *PASAT* y el *SDMT*, no influyen en sus resultados las operaciones de cálculo y el registro visual. Versiones computarizadas de este paradigma han sido utilizadas en estudios de neuroimagen funcional (Botvinick, Nystrom, Fissell, Carter, & Cohen, 1999; Braver et al., 1997; Cohen et al., 1997) en la que se demuestra la activación lateralizada específica de las regiones corticales anteriores (Smith, Jonides, & Koeppe, 1996).

Lo ideal sería encontrar un test que evaluara todas las alteraciones cognitivas, pero esto de momento es algo utópico y hay que hacer combinaciones de subtests para hacer una evaluación neuropsicológica completa (Izquierdo et al., 2003), teniendo en cuenta al paciente, el tiempo del que se dispone y los objetivos a conseguir (Arnett et al., 2007). Ante la ausencia de una batería neuropsicológica para el estudio de los déficits cognitivos específicos en la EM, Izquierdo y Ruiz-Peña (2003) proponen una que se valida en la actualidad. En ella se evalúan las funciones más alteradas en EM. Para la atención utilizan el *PASAT* (forma A; 3 s), *Stroop test* (nombre-color), *Letter-Number Sequencing (III)* y *SDMT*. Para la memoria, el *CVLT II*, *Evocación categorial* (palabras, animales y acciones), *Memoria visual (PIEN)* y *FCSRT experimental*. Para las funciones visuoespaciales, la *Localización del punto (VOSP)*. Y para las funciones prefrontales, el *PASAT* (forma A; 3 s), *Stroop test* (color-nombre) y *Evocación categorial* (palabras, animales y acciones). En esta batería también tiene en cuenta el efecto aprendizaje.

Arnett y Forn (2007) proponen una batería para la que la mayoría de las pruebas existen datos normativos para población española:

En el caso de la atención sugieren el *Test de Evaluación Continua* o *Continuous Performance Test (CPT)* (Conners & Staff, 2000). Otra opción es el *SDMT* (Smith, 1995), que además de tener una validación en la versión verbal (Rao et al., 1990), reduce la influencia de los problemas motores ya que el paciente verbaliza la serie de números y es el evaluador el que anota la respuesta. En esta versión como no existen

datos normativos para población española y tampoco interfieren las diferencias interculturales, estos autores recomiendan utilizar los datos obtenidos por Boringa et al. (2001).

Para la evaluación de la memoria de trabajo Arnett y Forn aconsejan el subtest Letras y números o el de Dígitos inversos de la *Escala de inteligencia para adultos de Wechsler-III (WAIS-III)* (Wechsler, 1999a) en el que no influye la velocidad de procesamiento de la información (Arnett, 2003), como ocurre en el *PASAT* (Gronwall, 1977) en el que sí influye, por lo que lo utilizan para valorar las dos funciones. Para la evaluación de la memoria verbal y visual, sugieren el subtest Memoria lógica, los Pares asociados y las Figuras de la familia de la *Escala de memoria de Wechsler-III (WMS-III)* (Wechsler, 1999b). Para la evaluación del aprendizaje visuoespacial, recomiendan la versión visual del *10/36 SPART* (versión adaptada por Rao et al., 1990) y la utilización de los datos normativos obtenidos por Boringa et al. (2001), mientras que para el aprendizaje auditivo verbal es el *Test de Aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC)* (Benedict & Alejandre, 1998).

Para los problemas visuoespaciales, Arnett y Forn proponen el *JLO* (Benton, Varney, & Hamsher, 1978).

Y finalmente para la evaluación el lenguaje, utilizan el *Test de denominación de Boston* (Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 1986) y para la comprensión el *Token Test* (De Renzi & Faglioni, 1978).

Actualmente está aumentando la tendencia a incorporar medidas neuropsicológicas dentro de los objetivos primarios de los ensayos clínicos, ya que son sensibles a los cambios en las fases tempranas, son reproducibles (siguen procedimientos estandarizados), son válidos al relacionarse con la extensión del proceso patológico observado por RM, son multidimensionales al no correlacionarse con la discapacidad física ofreciendo una perspectiva independiente de la enfermedad, son ampliamente aplicables porque al ser independientes de la función física pueden ser

realizados por muchos pacientes, son fáciles de realizar, y son baratos (Landete et al., 2001).

4.3.2.- Factores que influyen en el rendimiento de las pruebas neuropsicológicas

La interpretación de los tests neuropsicológicos desarrollados por pacientes con EM, como ya se ha comentado algo anteriormente, puede estar influenciada por factores como la variación en la capacidad intelectual premórbida, la depresión, la fatiga, la alteración sensorial/motora, la medicación (Benedict et al., 2002) y la ansiedad (Achiron et al., 2003).

Según Lezak (1995), para evitar la influencia de la capacidad cognitiva premórbida en los tests neuropsicológicos, habitualmente se compara el desarrollo de los tests actuales con la capacidad de base estimada. Para sustituir las capacidades premórbidas, con frecuencia se utiliza de manera informal el nivel educacional y la ocupación, aunque estos pueden estar influenciados por las expectativas culturales, sobre todo en adultos mayores; o si es de manera formal, se hace a través de la aplicación de las fórmulas de regresión (Barona, Reynolds, & Chastain, 1984).

Para valorar la función premórbida, Benedict et al. (2002) sugieren administrar antes de ser valorado, un indicador apropiado culturalmente. Para ello proponen el *North American Adult Reading Test (NAART)* (Blair & Spreen, 1989) o el *National Adult Reading Test en el UK y Australia (NART)* (Nelson & Willison, 1991). Otra propuesta es la utilización del *WAIS-III* (Wechsler, 1997), que aporta bastante información del Cociente Intelectual (CI). En ocasiones es suficiente con los subtests verbales, Información y Vocabulario, o el índice de Comprensión verbal del *WAIS-III*. No obstante, los subtests Vocabulario y Matrices aportan información rápida del CI verbal y manipulativo respectivamente. El subtest Lectura del *Wide Range Achievement Test* (3ª edición) (*WRAT-III*) (Wilkinson, 1993) también es otra de las propuestas planteadas.

No obstante, no hay que olvidar que utilizar estas pruebas para conocer la capacidad premórbida de un paciente con EM también puede ser erróneo, debido a que también se puede producir una alteración intelectual como consecuencia de un trastorno en otras funciones cognitivas (Gómez-Beldarraín, 2005), como ya se ha expuesto en el apartado 3.4.- *Psicopatología del córtex prefrontal*, del capítulo 3 de este trabajo.

La depresión es habitual en la EM, y aunque se concibe una interacción entre depresión y alteración cognitiva, hay estudios en los que no se ha conseguido probar la existencia de una correlación directa entre ellas, al igual que entre depresión e incapacidad física medida mediante la escala *EDSS* de Kurtzke (Moller, Wiedemann, Rohde, Backmund, & Sonntag, 1994; Schiffer & Caine, 1991). Un estudio más reciente sí ha demostrado la existencia de una correlación entre depresión y deterioro cognitivo (Arnett et al., 1999). Aunque actualmente se desconoce la relación exacta entre la depresión y la EM (Goldman Consensus Group, 2005), las estrategias de afrontamiento podrían ser un factor relevante en esta asociación depresión y alteraciones cognitivas, ya que los pacientes con EM con alteraciones cognitivas que utilizan estrategias de afrontamiento positivas tienen menos sintomatología depresiva, mientras que los pacientes con EM con alteraciones cognitivas que utilizan estrategias de evitación presentan más síntomas depresivos (Arnett, Higginson, Voss, Randolph, & Grandey, 2002). Las pruebas para valorar este factor han sido expuestas en el apartado 4.2. *Evaluación psiquiátrica*, de este mismo capítulo.

Sobre la influencia de la fatiga en el rendimiento cognitivo, hay investigaciones que sugieren una mínima repercusión en el desarrollo de los tests neuropsicológicos (van den Burg, van Zomeren, Minderhoud, Prange, & Meijer, 1987). Sin embargo, investigaciones más recientes (Johnson, Lange, DeLuca, Korn, & Natelson, 1997; Krupp & Elkins, 2000) han encontrado que la fatiga es un factor que influye en el desarrollo de tareas que impliquen velocidad de procesamiento y memoria de trabajo. Además los mismos pacientes informan de manera subjetiva que la fatiga baja su rendimiento cognitivo (Fraser & Stark, 2003; Parmenter, Denney, & Lynch, 2003)

aunque estos autores en sus estudios no encuentran datos objetivos de esto. A pesar de que no está todavía muy clara la asociación entre fatiga y déficits cognitivos, se puede suponer que hay una interacción mutua (Parmenter et al., 2003). La fatiga puede bajar el rendimiento cognitivo, pero a su vez los déficits cognitivos pueden conducir a incrementar el agotamiento (Winkelmann et al., 2007), algo con lo que no está de acuerdo Krupp y Elkins (2000), quienes apoyan que el deterioro cognitivo puede aumentar la fatiga, pero la fatiga no puede empeorar el rendimiento cognitivo. Los indicadores que miden la fatiga se han expuesto en el apartado 4.1.4. *Escalas que miden aspectos concretos de la función neurológica*, de este mismo capítulo.

Además de estudiar la relación entre depresión y fatiga con respecto a los rendimientos cognitivos, también hay estudios que han encontrado correlaciones entre la fatiga y la depresión (Bakshi et al., 2000; Flachenecker et al., 2002; Schreurs, de Ridder, & Bensing, 2002). De todas formas, en la rutina diaria por las quejas subjetivas, el examen clínico y un test de screening, es difícil diferenciar entre depresión, fatiga y alteraciones cognitivas.

La alteración de funciones sensoriales y motoras como una agudeza visual deficiente, dificultades motoras de las extremidades superiores y problemas disártricos en el lenguaje, pueden producir un mal desarrollo de las pruebas neuropsicológicas. Los indicadores estandarizados para valorar estas funciones se han expuesto también en el apartado 4.1.4. *Escalas que miden aspectos concretos de la función neurológica*, de este mismo capítulo.

La alteración cognitiva tiene una débil correlación con el grado de ansiedad (Kesselring & Klement, 2001), pero en el caso de los pacientes con una probable EM, la posibilidad de padecer la enfermedad, quizás impacte negativamente en el desarrollo cognitivo, por eso Achiron y Barak (2003) recomiendan valorar el estado emocional de estos pacientes antes de realizar los tests neuropsicológicos. Las escalas para valorar este aspecto se han expuesto en el apartado 4.2. *Evaluación psiquiátrica*, de este mismo capítulo.

Otro de los factores que influyen en el rendimiento de las pruebas neuropsicológicas son los efectos secundarios de la medicación. Como tratamiento sintomático se utilizan antidepresivos, anticonvulsionantes, antiespásticos, esteroides o neurolépticos, etc. y estos pueden causar déficits de atención (Winkelmann et al., 2007).

Por todo ello, no hay que olvidarse como dijo Kaplan (1988), de la importancia de la interpretación cualitativa de los resultados de un test y el análisis de los errores, ya que puede proporcionar una información clínica muy importante.

4.4.- EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA

La evaluación neuropsicológica de la función ejecutiva es importante para poder conocer el alcance que tienen las alteraciones en esta función, sobre los aspectos funcionales de la vida diaria de las personas a la hora de poder llevar una vida independiente y autónoma (Tirapu-Ustárriz et al., 2002).

Existen pocas teorías que hayan utilizado pruebas específicas para estudiar de forma aislada cada uno de los componentes de la función ejecutiva. Esto no es de extrañar teniendo en cuenta la dificultad que produce analizar cada uno de estos componentes y su peso factorial, sabiendo, como ya se ha comentado en el capítulo 3 de este trabajo, que la evaluación del funcionamiento ejecutivo se hace de forma global con otras funciones, ya que no se estudia una función, sino la actividad mental compleja (Tirapu-Ustárriz et al., 2002). Esto es lo que ocurre por ejemplo con el *WCST*, empleado para medir “flexibilidad mental”, pero para el que también se necesita poner en marcha otras habilidades como la inhibición, categorización, memoria de trabajo, atención, etc. (Cabarcos & Simarro, 1999). Ocurre lo mismo en la *Torre de Hanoi*,

utilizada generalmente para evaluar planificación, también requiere de habilidades de razonamiento abstracto, memoria, atención, manejo de reglas, etc. (Cabarcos et al., 1999). No obstante, debido a la complejidad del constructo, es necesario parcelarlo (no simplificarlo) en unidades manejables para poder hacer el análisis del mismo (Tirapu-Ustárrroz et al., 2008b).

En 1983, Fodor ya afirmó lo mismo, señalando que las funciones ejecutivas no son susceptibles de investigación científica porque no son modulares. Así, nos encontramos con muchas definiciones descriptivas que no acaban de aclarar los procesos implicados en una conducta ejecutiva, y mientras no se llegue a un consenso con la definición operativa que sea útil para la clínica y para la investigación, las funciones ejecutivas en el funcionamiento cognitivo y conductual seguirán siendo un constructo teórico poco validado (Tirapu-Ustárrroz et al., 2002).

Con todo esto no se quiere decir que las pruebas que se utilizan para evaluar la función ejecutiva no evalúen este constructo, sino que lo hacen de un modo muy amplio, lo que limita su fiabilidad y validez (Axelrod et al., 1996; Ozonoff, 1995). Esta ausencia de operativización de las variables que forman parte del concepto “función ejecutiva” trae problemas de medida (Cabarcos et al., 1999).

En 1986, Mesulam también expuso que es difícil evaluar los cambios conductuales que están relacionados con lesiones en el córtex prefrontal, debido a la complejidad, variabilidad, y dificultad para definir en términos técnicos y cuantificar estos cambios con los tests disponibles en la actualidad. Son muchos los tests neuropsicológicos que se han propuesto y demostrado su utilidad para detectar disfunciones cerebrales frontales, pero sin ser ninguno específico para medir déficits en el funcionamiento ejecutivo (Tirapu-Ustárrroz et al., 2002).

Tampoco hay que olvidar la validez de las pruebas. En la actualidad, el objetivo que se persigue con los tests neuropsicológicos es saber si los resultados obtenidos por el paciente en una prueba permitirían inferir o predecir la capacidad funcional del sujeto

en su día a día (validez ecológica) (García-Molina et al., 2007). Provocar una conducta en una situación de laboratorio como dice Acker (1990), es diferente a la situación real, lo que puede generar falsas expectativas en cuanto al funcionamiento del individuo en la vida real (Tirapu-Ustárrroz et al., 2002). En la situación de laboratorio, las tareas son concretas, estructuradas por el examinador, quien también aporta la motivación. No hay temor al fracaso, el ambiente no es punitivo, el estímulo es persistente, el ambiente se protege y no hay competencia. En la vida cotidiana, las tareas son espontáneas y no estructuradas. El individuo es quien planifica y se automotiva, con cierto temor al fracaso, el estímulo no es persistente, el medio está menos protegido y hay competencia (Acker, 1990). El rendimiento en los tests puede estar condicionado por muchos factores como el consumo de psicofármacos, ansiedad, déficit sensoriales, nivel cultural, etc., y la extensión de las pruebas y su complejidad, junto con la interacción del examinador y el paciente, puede también influir en los resultados (Tirapu-Ustárrroz et al., 2002). Todo ello lleva a cuestionar la validez de los tests neuropsicológicos que miden el funcionamiento ejecutivo (Tirapu-Ustárrroz et al., 2002).

Cripe (1996), destaca que la dificultad para evaluar el sistema ejecutivo es un problema metafísico epistemológico, debido a que las puntuaciones en los tests son simples representaciones simbólicas reduccionistas.

Dada la dificultad para evaluar las funciones ejecutivas, Tirapu-Ustárrroz et al. (2002) recomiendan que se debe considerar a los resultados de los tests como elementos complementarios que hay que integrar en un marco comprensivo. Y a la hora de seleccionar las pruebas de la exploración neuropsicológica, éstas deben basarse en su capacidad de dar información sobre los mecanismos subyacentes alterados, también siendo sensibles a los avances que se producen.

A continuación se presentan algunos de los tests más utilizados para evaluar la función ejecutiva:

El *Test de Reloj (TR)* (*CDT, del inglés Clock drawing test*) (Goodglass & Kaplan, 1972) cuenta con la versión española (Cacho et al., 1996) y con un estudio psicométrico realizado por este mismo grupo de investigadores (Cacho, García-García, Arcaya, Vicente, & Lantada, 1999). Este test evalúa las capacidades visuoespaciales, constructivas y ejecutivas, un amplio rango de habilidades cognitivas superiores, por lo que además se suele utilizar para una evaluación global como método de screening.

El *Stroop, Test de palabras y colores* (Golden, 1978), el *WCST* (Heaton, 1981) y el *TMT* (Reitan, 1992), son 3 de los clásicos tests más utilizados para evaluar la función ejecutiva. Dado que se han utilizado para este estudio, se verán ampliamente en el apartado 6.3.3.- *Tests de función ejecutiva*, del capítulo 6 de este trabajo.

El *FCRO*, propuesto por Rey en 1942 (Osterriech, 1945; Rey, 1942), cuenta con versión española (Rey, 1977). Este es otro de los tests que evalúan esta función y cuyo objetivo es ver la capacidad analítica y organizadora del sujeto. Mediante la copia se puede evaluar la actividad perceptiva, y mediante la reproducción de memoria se puede evaluar la memoria visual, lo que se puede comparar con un modo de percepción definido.

El *WAIS-III* (Wechsler, 1997), aunque tiene como objetivo predecir el rendimiento intelectual de los sujetos, tiene subtests relacionados con las funciones ejecutivas como son Semejanzas, Aritmética, Dígitos, Letras y números, Historietas, Matrices, Clave de números y Búsqueda de símbolos. Esta escala también se verá ampliamente en el apartado 6.3.2.- *Test de inteligencia*, del capítulo 6 de este trabajo.

El *DST* (Delis et al., 2001) utilizado para valorar funcionamiento ejecutivo, es un indicador de razonamiento conceptual que permite diferenciar el concepto de formación del de flexibilidad conceptual. Se pueden medir variables como el número de clasificaciones intentadas, el número de conceptos verbales correctos, el número de conceptos preceptuales adecuados, el número de perseveraciones, y el tipo de reglas infringidas.

Para evaluar el procesamiento de la información y la atención en pacientes con EM, se puede utilizar el *Sternberg memory scanning test* y el *PASAT*. Ambos son indicadores de velocidad y precisión en el desarrollo de tareas (Demaree et al., 1999), importantes dentro de la función ejecutiva.

Últimamente se han desarrollado tests nuevos para evaluar los déficits ejecutivos, como son el *Test de evaluación conductual del síndrome disejecutivo (BADS)* (Wilson, Alderman, Burgess, Emslie, & Evans, 1996), test que actualmente está siendo validado con población española, y que se expondrá ampliamente en el apartado 6.3.3.- *Tests de función ejecutiva*, del capítulo 6 de este trabajo. El *Test de selección de clases* (Delis, Squire, Bihrlé, & Massman, 1992), *Las tareas de ejecución dual* (Baddeley, Della, Papagno, & Spinnler, 1997; Vilkki, Virtanen, Surma-Aho, & Servo, 1996), el *Test de preferencias* (Goldberg & Podell, 2000), *Las tareas de juego* (Bechara, Damasio, Damasio, & Anderson, 1994), *Las tareas de planificación financiera* (Goel, Grafman, Tajik, Gana, & Danto, 1997), *Las pruebas de cambio* (Mecklinger, von Cramon, Springer, & Matthes-von, 1999), el *Test de competencia cognitiva* (Wang & Ennis, 1986) y los tests “multitarea” (Alderman, Burgess, Knight, & Henman, 2003; Burgess, 2000; Burgess, Veitch, de Lacy, & Shallice, 2000).

Los tests de fluidez verbal (fonológica y semántica), considerados como un indicador indirecto de función ejecutiva, están cobrando más importancia cada día debido a que los déficits en fluidez verbal suelen estar asociados a lesiones prefrontales izquierdas (Portellano, 2005). Estos también se exponen ampliamente en el apartado 6.3.3.- *Tests de función ejecutiva*, del capítulo 6 de este trabajo.

La recuperación de verbos también se está empezando a considerar como un indicador de función ejecutiva. Para valorar esta habilidad generalmente se utilizan tareas de denominación de acciones, en los que se identifican los verbos asociados con una imagen representada gráficamente, como es el caso del subtest Denominación de acciones del *Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE)* (Goodglass & Kaplan,

1987). Últimamente se ha empezado a utilizar una tarea en la que se valora la habilidad para generar verbos en ausencia de estímulos (fluencia verbal de acciones) (Piatt et al., 1999). Esta prueba se verá ampliamente en el apartado 6.3.3.- *Tests de función ejecutiva*, del capítulo 6 de este trabajo.

Además de estas pruebas, es importante utilizar pruebas de autoinforme y cuestionarios que aporten información sobre el funcionamiento de estos pacientes. Para ello se puede utilizar, entre otros, la *Escala de Iowa modificada* (Pelegrín-Valero, 1995) y la *Neurobehavioral Rating Scale (NRS)* (Levin et al., 1987; Muñoz-Céspedes, Miguel-Tobal, & Cano, 2000). También es importante conocer el nivel premórbido del paciente, las demandas ambientales a las que está sometido o las estrategias compensatorias que utiliza (García-Molina et al., 2007).

En general, este tipo de evaluación resulta un proceso difícil debido a la complejidad de la estructura y funcionamiento del lóbulo frontal (Tirapu-Ustárroz et al., 2002); la poca operatividad que hay para definir en términos técnicos los cambios conductuales (Mesulam, 1986), además de resultar difíciles de cuantificar con los tests actuales; la estructura de los tests y su validez (Tirapu-Ustárroz et al., 2002); y el peso que se le otorga a lo cuantitativo en la evaluación disminuyendo el de los procesos de resolución implicados en el síndrome disejecutivo (Tirapu-Ustárroz et al., 2002).

Cada paciente debe tratarse como un caso único, representando un test independiente de la teoría cognitiva. Cada uno de ellos necesita una explicación independiente (Ellis & Young, 1992).

La interpretación clínica de las pruebas que miden el funcionamiento frontal debe considerarse en el contexto de una evaluación neuropsicológica integrada por datos neuropsicológicos, datos médicos, información psicosocial e historia del sujeto, ya que el lóbulo frontal tiene estructuras muy complejas y está subordinado a otras muchas funciones cognitivas, funciones que no pueden ser evaluadas por un mismo test, y que si sufren algún tipo de alteración pueden repercutir en una mala ejecución en las pruebas

de desarrollo frontal (Heaton, Chelune, Talley, Kay, & Curtiss, 1997). De la misma manera, las alteraciones en las funciones ejecutivas pueden influir en el desarrollo de los tests de otras funciones cognitivas (Troyer, Graves, & Cullum, 1994; Beatty et al., 1996; Foong et al., 1997).

5.- OBJETIVOS E HIPÓTESIS

5. - OBJETIVOS E HIPÓTESIS

OBJETIVOS GENERALES

Analizar los rendimientos cognitivos en pacientes con EM a través de la aplicación de una batería de tests de evaluación neuropsicológica.

Analizar la influencia de las variables clínicas derivadas de la enfermedad sobre el rendimiento de la función ejecutiva en pacientes con EM.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.- Determinar si existen diferencias en los rendimientos neuropsicológicos entre pacientes con EM y sujetos control, tras la aplicación de una batería de tests de rastreo cognitivo, inteligencia y protocolos de estudio específicos de función ejecutiva.

2.- Identificar si existe deterioro cognitivo global según los tests de rastreo cognitivo en pacientes con EM.

3.- Identificar en que funciones cognitivas de los pacientes con EM existe deterioro comparándolos con sujetos control.

4.- Identificar si existe un rendimiento inferior a lo normal en las capacidades intelectuales según la escala de inteligencia en pacientes con EM.

5.- Comparar el rendimiento de las capacidades verbales y las capacidades manipulativas en pacientes con EM.

6.- Identificar en que aspectos del funcionamiento intelectual general de los pacientes con EM existe deterioro comparándolos con sujetos control.

7.- Identificar si existe deterioro en la función ejecutiva según los tests específicos para evaluar dicha función en pacientes con EM.

8.- Identificar en que componentes de la función ejecutiva (planificación y búsqueda de estrategias para la solución de problemas de manera eficaz; abstracción verbal de categorías semánticas; razonamiento abstracto visual; memoria de trabajo; atención y velocidad de procesamiento de la información; flexibilidad cognitiva; control, resistencia a la interferencia de estímulos externos e inhibición; monitorización; fluencia verbal fonológica, semántica y de acciones; estimación; y resolución de problemas aritméticos) de los pacientes con EM existe deterioro comparándolos con sujetos control.

9.- Comparar el rendimiento de la función ejecutiva entre pacientes con EM con diferentes modalidades de evolución de la enfermedad y los sujetos control.

10.- Analizar la influencia del tiempo de evolución de la enfermedad desde la aparición de los primeros síntomas neurológicos, sobre el rendimiento de la función ejecutiva en pacientes con EM.

11.- Analizar la repercusión del número de brotes sufridos desde el inicio de la enfermedad, sobre el rendimiento de la función ejecutiva en pacientes con EM.

12.- Analizar la repercusión del número de brotes sufridos desde el inicio de la enfermedad, sobre el rendimiento de la función ejecutiva en pacientes con EMRR.

13.- Analizar la repercusión del número de brotes sufridos desde el inicio de la enfermedad, sobre el rendimiento de la función ejecutiva en pacientes con EMPS.

14.- Analizar la influencia del grado de deterioro neurológico sobre el rendimiento de la función ejecutiva en pacientes con EM.

HIPÓTESIS

Para dar respuesta al objetivo específico número 1 se plantea la siguiente hipótesis:

H₁: Los pacientes con EM tienen rendimientos más bajos que los sujetos control en una batería de tests neuropsicológicos compuesta por tests de rastreo cognitivo, inteligencia y función ejecutiva.

Para dar respuesta al objetivo específico número 5 se plantea la siguiente hipótesis:

H₂: El funcionamiento intelectual de los pacientes con EM es significativamente más bajo en capacidades manipulativas que verbales.

Para dar respuesta al objetivo específico número 8 se plantea la siguiente hipótesis:

H₃: Los pacientes con EM presentan rendimientos ejecutivos significativamente más bajos que los sujetos control, en tareas de planificación y búsqueda de estrategias para la solución de problemas de manera eficaz; abstracción verbal de categorías semánticas; razonamiento abstracto visual; memoria de trabajo; atención y velocidad de procesamiento de la información; flexibilidad cognitiva; control, resistencia a la interferencia de estímulos externos e inhibición; monitorización; fluencia verbal fonológica, semántica y de acciones; estimación; y resolución de problemas aritméticos.

Para dar respuesta al objetivo específico número 9 se plantea la siguiente hipótesis:

H₄: Existen diferencias estadísticamente significativas entre los rendimientos de los pacientes con diferentes formas de evolución de la enfermedad y los sujetos control, en tareas de planificación y búsqueda de estrategias para la solución de problemas de manera eficaz; abstracción verbal de categorías semánticas; razonamiento abstracto visual; memoria de trabajo; atención y velocidad de procesamiento de la información; flexibilidad cognitiva; control, resistencia a la interferencia de estímulos externos e inhibición; monitorización; fluencia verbal fonológica, semántica y de acciones; estimación; y resolución de problemas aritméticos.

Para dar respuesta al objetivo específico número 10 se plantea la siguiente hipótesis:

H₅: Cuanto mayor es el tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes con EM, peor es el rendimiento en tareas de planificación y búsqueda de estrategias para la solución de problemas de manera eficaz; abstracción verbal de categorías semánticas; razonamiento abstracto visual; memoria de trabajo; atención y velocidad de procesamiento de la información; flexibilidad cognitiva; control, resistencia a la interferencia de estímulos externos e inhibición; monitorización; fluencia verbal fonológica, semántica y de acciones; estimación; y resolución de problemas aritméticos.

Para dar respuesta al objetivo específico número 11 se plantea la siguiente hipótesis:

H₆: Cuanto mayor es el número de brotes sufridos por los pacientes con EM, peor es el rendimiento en tareas de planificación y búsqueda de estrategias para la solución de problemas de manera eficaz; abstracción verbal de categorías semánticas;

razonamiento abstracto visual; memoria de trabajo; atención y velocidad de procesamiento de la información; flexibilidad cognitiva; control, resistencia a la interferencia de estímulos externos e inhibición; monitorización; fluencia verbal fonológica, semántica y de acciones; estimación; y resolución de problemas aritméticos.

Para dar respuesta al objetivo específico número 12 se plantea la siguiente hipótesis:

H₇: Cuanto mayor es el número de brotes sufridos por los pacientes con EMRR, peor es el rendimiento en tareas de planificación y búsqueda de estrategias para la solución de problemas de manera eficaz; abstracción verbal de categorías semánticas; razonamiento abstracto visual; memoria de trabajo; atención y velocidad de procesamiento de la información; flexibilidad cognitiva; control, resistencia a la interferencia de estímulos externos e inhibición; monitorización; fluencia verbal fonológica, semántica y de acciones; estimación; y resolución de problemas aritméticos.

Para dar respuesta al objetivo específico número 13 se plantea la siguiente hipótesis:

H₈: Cuanto mayor es el número de brotes sufridos por los pacientes con EMPS, peor es el rendimiento en tareas de planificación y búsqueda de estrategias para la solución de problemas de manera eficaz; abstracción verbal de categorías semánticas; razonamiento abstracto visual; memoria de trabajo; atención y velocidad de procesamiento de la información; flexibilidad cognitiva; control, resistencia a la interferencia de estímulos externos e inhibición; monitorización; fluencia verbal fonológica, semántica y de acciones; estimación; y resolución de problemas aritméticos.

Para dar respuesta al objetivo específico número 14 se plantea la siguiente hipótesis:

H₀: Cuanto mayor es el grado de deterioro neurológico en los pacientes con EM, peor es el rendimiento en tareas de planificación y búsqueda de estrategias para la solución de problemas de manera eficaz; abstracción verbal de categorías semánticas; razonamiento abstracto visual; memoria de trabajo; atención y velocidad de procesamiento de la información; flexibilidad cognitiva; control, resistencia a la interferencia de estímulos externos e inhibición; monitorización; fluencia verbal fonológica, semántica y de acciones; estimación; y resolución de problemas aritméticos.

6.- METODOLOGÍA

6.- METODOLOGÍA

6.1.- DISEÑO

Para esta investigación se ha utilizado un diseño observacional transversal de tipo correlacional. Teniendo en cuenta que los pacientes con EM constituyen una población poco frecuente se ha empleado un muestreo no probabilístico por conveniencia, que se ha intentado ajustar por cuotas a la población, dado que la EM es una enfermedad de naturaleza heterogénea y contiene varios grupos distintos, esto asegura cierto grado de representatividad de todos los estratos de la población. Se ha utilizado un grupo control con características demográficas similares a las del grupo EM.

6.2.- MUESTRA

La muestra (n = 68), esta formada por 34 sujetos diagnosticados de EM, varones y mujeres, de entre 20 y 60 años, de diferentes niveles educacionales y pertenecientes a las áreas de salud de Zamora y Salamanca (grupo experimental), y por 34 sujetos sanos, varones y mujeres, de entre 20 y 60 años, de similares niveles educacionales que el grupo experimental y residentes en Zamora o Salamanca (grupo control).

Grupo experimental

Para conocer el tamaño adecuado de la muestra EM se ha estudiado la prevalencia de la enfermedad, a nivel de Zamora y Salamanca, de cuyas áreas de salud se han extraído los pacientes, y a nivel de España.

En el periodo 1980-87 se realizó un estudio epidemiológico en Salamanca y Zamora sobre registros hospitalarios (Ruíz-Ezquerro, Ortín-Castaño, López-

Albuquerque, López-García, & Cacho-Gutierrez, 1988), señalando una prevalencia de 10,6 y 11,6 casos por cada 100.000 habitantes, respectivamente. Posteriormente, en el periodo 1990-99 se hizo otro estudio epidemiológico en Zamora sobre base poblacional (Ruíz-Ezquerro et al., 2000), señalando una prevalencia de 43,86 casos por cada 100.000 habitantes.

Como ya se ha expuesto en el apartado *1.3.1.- Factores geográficos*, del capítulo 1 de esta investigación, existen diferencias metodológicas en los estudios realizados hasta la fecha en las distintas provincias españolas que no permiten comparaciones adecuadas, pero teniendo en cuenta que la prevalencia de padecer EM es igual para todo el territorio español (incluido las islas), se puede asumir una prevalencia de EM de 60-80 casos por cada 100.000 habitantes (Aladro et al., 2004), cifra utilizada de referencia para determinar el n adecuado de la muestra para este estudio.

Los últimos datos de población publicados corresponden al 01 de enero de 2007, donde la provincia de Zamora contaba con 197.237 habitantes y la de Salamanca con 351.326 (INE, 2008). De los 548.563 habitantes de estas 2 ciudades, con el dato de prevalencia se estimó una población marco entre 329 y 439 pacientes con EM pertenecientes a las provincias de Zamora y Salamanca. Teniendo en cuenta que la muestra EM diseñada para este estudio tiene que recoger entre el 5% y el 10% de la población marco, para que la muestra obtenida fuera representativa tenía que contener un mínimo de 16 a 22 pacientes con EM (5%) o de 33 a 44 pacientes (en el caso de escoger al 10% de la población con EM de estas 2 ciudades). Dado que de los 44 sujetos obtenidos en un principio menos los 10 que se han excluido por razones que se expondrán más adelante se ha obtenido un n = 34, se puede concluir que es una muestra representativa de la población de pacientes con EM.

Para la recogida del grupo EM ha sido necesaria la colaboración de distintas instituciones y voluntarios. Algunos de los pacientes, han sido remitidos desde el Servicio de Neurología del Complejo Asistencial de Zamora mediante volante de derivación cuando acudían a consulta o estaban ingresados en planta, mientras que otros

han participado voluntariamente desde las Asociaciones de EM de Zamora y Salamanca.

Los criterios de inclusión para este grupo han sido los siguientes:

- Haber sido diagnosticado de “EM” por un neurólogo, según los criterios diagnósticos de McDonald (McDonald et al., 2001) para los pacientes que han sido evaluados antes de 2005, o según los criterios diagnósticos de McDonald revisados (Polman et al., 2005) para los que han sido evaluados después de 2005.

Los criterios de exclusión han sido los siguientes:

- Tener más de 60 años (n =4).
- Ser analfabeto.
- Tener antecedentes o presencia de alteración neurológica diferente a la EM
- Tener antecedentes o presencia de alteración psiquiátrica (n = 3).
- Encontrarse en fase de brote o recuperación del mismo.
- Encontrarse en situación de dependencia lo suficientemente grave como para imposibilitar la evaluación neuropsicológica: *EDSS* > 8 o *ABVD* < 35 o *AIVD* < 4 (n = 3).
- Tener un defecto sensorial grave que impidiera la evaluación válida.

De los 44 sujetos que cumplían con los criterios de inclusión, han sido excluidos en total 10 pacientes.

Grupo control

El grupo control se ha obtenido de familiares y amigos de los afectados con EM, personal del Complejo Asistencial de Zamora y voluntarios que conocían el estudio y sus objetivos.

Los criterios de inclusión para este grupo han sido los siguientes:

- Tener una edad similar a la de los sujetos del grupo experimental, comprendida entre 20 y 60 años.
- Tener un nivel educacional similar al de los sujetos del grupo experimental.

Los criterios de exclusión para este grupo han sido los siguientes:

- Tener antecedentes o presencia de alteración neurológica.
- Tener antecedentes o presencia de alteración psiquiátrica (n = 1).
- Tener un defecto sensorial grave que impidiera la evaluación válida.

De los 43 sujetos que se han prestado voluntarios para hacer el estudio, 6 no cumplían los criterios de inclusión, 1 cumplía criterios de exclusión y 2 abandonaron en la última sesión por motivos personales.

Descriptivos de la muestra y ajuste del grupo control

A continuación se ha analizado de forma detallada la muestra según las variables sociodemográficas: sexo, edad, nivel educacional, lugar de residencia, estado civil y situación laboral (ver anexo 1).

Al analizar la muestra se puede comprobar que no existen diferencias estadísticamente significativas en el grupo EM y el grupo control en cuanto al sexo de los sujetos ($\chi^2_{(1)} = 0,086$; $p = 0,770$). La EM es una enfermedad que se da un 50% más en mujeres que en hombres (3 mujeres por cada 2 hombres) (MSIF, 2008) y como se puede observar en la distribución por frecuencias, existe un mayor porcentaje de mujeres que de hombres (ver tabla 6.1).

Tabla 6.1. Sexo.

SEXO	EM	CONTROL
HOMBRES	8 (23,5%)	7 (20,6%)
MUJERES	26 (76,5%)	27 (79,4%)

La edad de la muestra EM está comprendida entre los 20 y los 60 años, por lo que la distribución por frecuencias se ha establecido por intervalos de edad en el que el límite inferior se ha marcado con el paciente más joven, no habiéndose encontrado ningún caso de EM por debajo de los 20, mientras que el límite superior ha venido marcado por el criterio de exclusión de la edad (ver tabla 6.2). La media de edad tanto para el grupo EM como para el grupo control ha sido 40,47 y la desviación típica 11,492 y 14,143, respectivamente, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambas medias ($t_{(63,35)} = 0,000$; $p = 1,000$).

Tabla 6.2. Edad.

EDAD	EM	CONTROL
20 – 29	7 (20,6%)	10 (29,4%)
30 – 39	6 (17,7%)	7 (20,6%)
40 – 49	15 (44,1%)	4 (11,8%)
50 – 60	6 (17,7%)	13 (38,2%)

Dado que el rango de edad de los sujetos para esta investigación ha sido amplio, se produce la coincidencia de diversos planes educativos. Por ello, se ha hecho una tabla para establecer las equivalencias de los mismos (ESO, EGB, Bachillerato antiguo), de forma que se han empleado 4 categorías como criterio de clasificación para el nivel educativo (ver tabla 6.3):

- Sin estudios: estudios primarios sin finalizar.
- Estudios primarios: alcanzado el Graduado Escolar (8° de EGB), completado 2° de ESO, los estudios primarios o el Bachiller elemental.
- Estudios medios: completado el Bachiller Superior, COU o FP.
- Estudios superiores: diplomas universitarios y titulaciones superiores.

Tabla 6.3. Equivalencia de los diversos planes de estudio.

EDAD	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 y más
ESO	PRIMARIA				ESO				BACH/FP		ESTUDIOS SUPERIORES		
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	1°	2°	3°	4°			1°
EGB	EGB								BUP/FP			COU	
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	1°	2°	3°		
BACHILL. ANTIGUO	PRIMARIOS				PRIMARIOS/B ELEMENTAL				BACH. SUPERIOR				
	1°	2°	3°	4°	1°	2°	3°	4°	5°	6°	PREU		
	SIN ESTUDIOS				ESTUDIOS PRIMARIOS				ESTUDIOS MEDIOS			ESTUDIOS SUPERIORES	

Al analizar la muestra respecto al nivel educacional, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo EM y el grupo control (U Mann-Whitney = 568,000; $p = 0,897$). Como se puede apreciar en la tabla 6.4, la mayoría de los sujetos que han participado en la investigación tienen un nivel de estudios primarios y medios.

Tabla 6.4. Nivel educacional.

NIVEL EDUCACIONAL	EM	CONTROL
SIN ESTUDIOS	1 (2,9%)	3 (8,8%)
ESTUDIOS PRIMARIOS	15 (44,1%)	11 (32,4%)
ESTUDIOS MEDIOS	11 (32,4%)	13 (38,2%)
ESTUDIOS SUPERIORES	7 (20,6%)	7 (20,6%)

La población para esta investigación se ha recogido de las áreas de salud de Zamora y Salamanca. Como se puede observar en la tabla 6.5, el grupo EM ha pertenecido principalmente a la provincia de Zamora (79,4%), mientras que el grupo control ha sido mayoritariamente de Salamanca (88,2%), algo que no influye en la EM dado que la prevalencia de padecerla es igual para todo el territorio español (incluido las islas) (Aladro et al., 2004), como ya se ha comentado en el apartado 1.3.1.- *Factores geográficos*, del capítulo 1 de este estudio.

Tabla 6.5. Lugar de residencia.

LUGAR DE RESIDENCIA	EM	CONTROL
ZAMORA	27 (79,4%)	4 (11,8%)
SALAMANCA	7 (20,6%)	30 (88,2%)

El estado civil de la muestra se ha definido en función de dos categorías “Sin pareja (solteros, separados y divorciados)” y “con pareja (casados o con pareja estable)”. En la tabla 6.6 se exponen los datos entorno a esta variable, tanto del grupo EM como del grupo control.

Tabla 6.6. Estado civil.

ESTADO CIVIL	EM	CONTROL
SIN PAREJA	14 (41,2%)	18 (52,9%)
CON PAREJA	20 (58,8%)	16 (47,1%)

Respecto a la situación laboral de los sujetos, se ha hecho una distribución por frecuencias agrupándolos en tres categorías “estudiante”, “activo laboralmente (con

trabajo remunerado o con labores domésticas)” y “pensionista” (ver tabla 6.7). Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo EM y el grupo control en cuanto a la situación laboral ($\chi^2_{(2)} = 19,247$; $p = 0,000 < 0,05$), en las categorías “activo laboralmente” y “pensionista”. Los pacientes con EM en relación a la población general tienen más probabilidad de encontrarse en situación de pensionistas que activos laboralmente debido al alto porcentaje de personas con discapacidad que produce esta enfermedad. Como se puede observar en la tabla 6.7, esto se refleja en el alto porcentaje de pensionistas que existen en el grupo EM de este estudio.

Tabla 6.7. Situación laboral.

SITUACIÓN LABORAL	EM	CONTROL
ESTUDIANTE	4 (11,8%)	7 (20,6%)
ACTIVO LABORALMENTE	15 (44,1%)	27 (79,4%)
PENSIONISTA	15 (44,1%)	0

A continuación se ha analizado la muestra EM según las variables clínicas de la enfermedad (curso clínico, edad de inicio de los primeros síntomas neurológico de EM, años de evolución de la enfermedad desde la aparición de los primeros síntomas, número de brotes, tratamiento y grado de deterioro neurológico), grado de independencia funcional para las ABVD y AIVD, y antecedentes familiares de EM (ver anexo 2).

Dado que el diagnóstico de la EM se suele establecer 4 ó 5 años después del inicio de los primeros síntomas, para este estudio se han tenido en cuenta la edad inicio de la enfermedad, el tiempo de evolución y el número de brotes, desde el comienzo de los primeros síntomas identificados claramente por un neurólogo en la historia clínica del paciente.

El grupo EM lo compone una muestra que se ha intentado ajustar por cuotas a la población de pacientes con EM, de naturaleza estratificada según el curso clínico de la enfermedad (ver tabla 6.8), obteniendo así resultados similares a los descritos en estudios anteriores (Andersson et al., 1999; Fernández, 1990; Lublin et al., 1996), en los cuales el 90% de los pacientes con EM presentan un curso clínico RR más o menos reversible, y pasados 10 años un 50% de estos pacientes pasan a un curso PS, mientras que un 10% de los pacientes desarrollan un curso PP desde el comienzo.

Tabla 6.8. Curso clínico de la enfermedad.

	PP	PS	RR
EM	2 (5,9%)	10 (29,4%)	22 (64,7%)

La edad de aparición de los primeros síntomas neurológicos de la muestra EM está comprendida entre los 17 y los 47 años (ver gráfico 6.1), por lo que la distribución por frecuencias se ha establecido por intervalos de edad, cuyo límite inferior de la distribución se ha marcado con el paciente de inicio más temprano, mientras que el límite superior de la distribución ha venido marcado por el paciente de inicio más tardío (ver tabla 6.9).

Como ya se ha comentado en el apartado *1.3.4. Sexo y edad*, del capítulo 1 de este trabajo, la EM es una enfermedad que se inicia en adultos jóvenes entre los 20 y los 40 años, y cuya media de aparición es de 29-33 años. Como se puede ver en la tabla 6.9, el 64,7% de los pacientes que han participado en esta investigación han iniciado la enfermedad en ese intervalo de edad, y solo el 14,7% ha tenido un inicio antes de los 20 años y un 20,6% lo ha tenido tardío, posterior a los 40 años. La edad media de inicio ha sido de 29,15 y la desviación típica de 9,433.

En la tabla 6.9 también se pueden observar los datos sobre la edad de aparición de la EM según el curso clínico de la enfermedad. Para el curso RR la media de edad ha

sido 28,18 y la desviación típica 8,169, muy similar que la del curso PS en donde la media ha sido 28,00 y la desviación típica 10,339. Mientras que para el curso PP la edad media de aparición de la enfermedad ha sido 45,50 y la desviación típica 2,121. Estos datos son coincidentes con los de la población general. Como ya se ha expuesto en el apartado 1.7.- *Curso clínico*, del capítulo 1 de este estudio, la EMRR y la EMPS tienen la misma edad de comienzo debido a que es la misma enfermedad pero en distintos momentos evolutivos, mientras que la EMPP tiene una edad de comienzo mucho mayor, aproximadamente los 45 años (Fernández-Fernández, 2002).

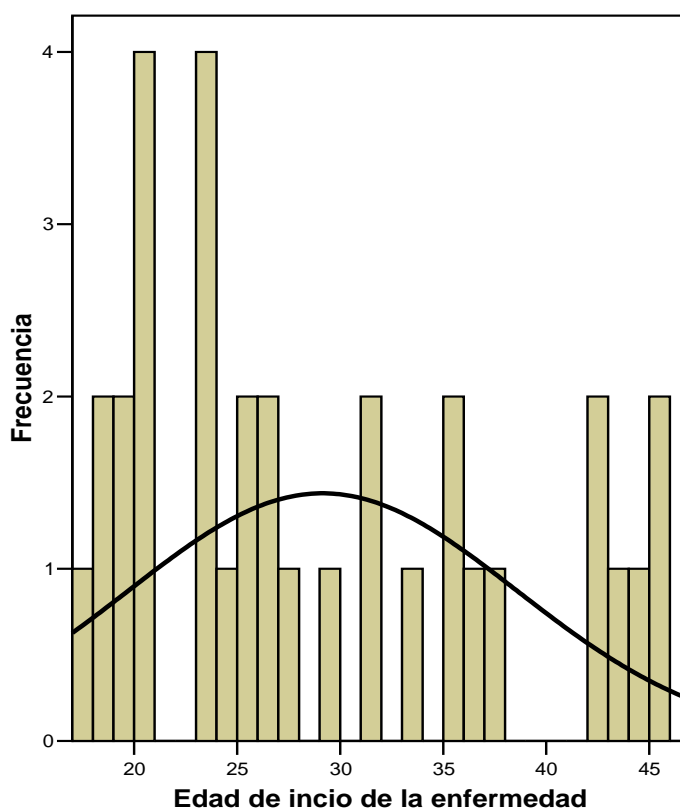


Gráfico 6.1. Edad de inicio de la enfermedad desde los primeros síntomas neurológicos.

Tabla 6.9. Edad de inicio de los primeros síntomas neurológicos de EM según el curso clínico.

	17 - 19	20 - 30	31 - 40	41 - 47
EMPP	0	0	0	2 (100%)
EMPS	1 (10%)	6 (60%)	1 (10%)	2 (20%)
EMRR	4 (18,18%)	9 (40,91%)	6 (27,27%)	3 (13,64%)
EM	5 (14,7%)	15 (44,1%)	7 (20,6%)	7 (20,6%)

El tiempo de evolución de la enfermedad desde la aparición de los primeros síntomas neurológicos de la muestra EM oscila entre el medio año y los 29, por lo que estos han marcado los límites de la distribución por frecuencias, dividida por intervalos. La media de la muestra EM ha sido 11,397 y la desviación típica 7,751. Como se puede observar en la tabla 6.10, el 50% de la muestra EM llevaba menos de 10 años con la enfermedad cuando se ha realizado la evaluación neuropsicológica.

En la distribución por frecuencias del tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas de EM de acuerdo con el curso clínico, la forma evolutiva con menos años de enfermedad han sido los pacientes PP con una media de 7,250 y una desviación típica de 8,132, seguidos de la forma RR con una media de 9,295 y una desviación típica de 7,301, mientras que los pacientes que más tiempo llevaban con la enfermedad hasta el momento de la evaluación han sido los de curso PS, con una media de 16,850 años y una desviación típica de 6,395. Dados los criterios de inclusión y exclusión escogidos es probable que exista un límite en el curso de la enfermedad de modo que a partir de ese tiempo de inicio ya los pacientes, estables, se salgan de los criterios de inclusión y exclusión. En este sentido, es importante observar el distinto tipo de evolución que han tenido los pacientes según el momento de comienzo y evolución de la enfermedad.

Tabla 6.10. Años de evolución desde el inicio de los primeros síntomas de EM según el curso clínico.

	0,5 - 10	10,5 - 20	20,5 - 29
EMPP	1 (50%)	1 (50%)	0
EMPS	2 (20%)	5 (50%)	3 (30%)
EMRR	14 (63,64%)	7 (31,82%)	1 (4,55%)
EM	17 (50%)	13 (38,2%)	4 (11,8%)

La frecuencia de los brotes varía de unos pacientes a otros, así como el intervalo que transcurre entre el comienzo de los síntomas y el siguiente intervalo también es muy variable de unos pacientes a otros, incluso dentro del mismo paciente.

El número de brotes de la muestra EM ha oscilado entre 0 y 16 recidivas, por lo que la distribución de frecuencias se ha establecido por intervalos en los que el límite inferior de la distribución lo ha marcado la ausencia de brotes y el límite superior lo ha marcado el máximo número de brotes alcanzado por un paciente. Como se puede observar en la tabla 6.11, el 55,9% de la muestra EM ha tenido menos de 6 brotes desde la aparición de la enfermedad. En general, la media ha sido 5,74 brotes y la desviación típica 4,151.

En la distribución del número de brotes según el curso clínico de la enfermedad, se puede observar que los pacientes con mayor número de recaídas en este estudio han sido los de la forma evolutiva PS donde la media de recidivas ha sido 6,90 y la desviación típica 4,012, seguido de la forma RR con 5,68 brotes de media y una desviación típica de 4,110, mientras que como cabe esperar, la forma evolutiva con menos brotes ha sido los pacientes PP con 1 o ningún brote.

Tabla 6.11. Número de brotes en EM según el curso clínico.

	0	1 - 5	6 - 10	11 - 16
EMPP	1 (50%)	1 (50%)	0	0
EMPS	-	5 (50%)	3 (30%)	2 (20%)
EMRR	-	13 (59,09%)	6 (27,27%)	3 (13,64%)
EM	1 (2,9%)	19 (55,9%)	9 (26,5%)	5 (14,7%)

Como se puede observar en la tabla 6.12, la distribución de la muestra se ha hecho en función de sí los pacientes han estado con algún tipo de tratamiento o no en el momento de la evaluación. Entre los tratamientos sintomáticos de los pacientes que han participado en el estudio se encuentran sobre todo los que tratan la espasticidad (baclofeno, tizanidina y benzodiacepinas), el dolor (carbamazepina y tryptizol), la ansiedad (lorazepam) y la depresión (escitalopram). De los pacientes que estaban con tratamientos que modifican la evolución natural de la enfermedad, el más habitual ha sido el tratamiento con IFN (32,4%). De este grupo, el 14,7% además ha estado con tratamientos sintomáticos en el momento de la exploración neuropsicológica.

Tabla 6.12. Tratamientos en EM.

SIN TRATAMIENTO	TRATAMIENTO SINTOMÁTICO	CON TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD		
		INMUNOMODULADORES		INMUNOSUPRESORES
18 (52,9%)	2 (5,9%)	IFN	ACETATO DE GLATIRAMERO	AZATIOPRINA
		11 (32,4%)	2 (5,9%)	1 (2,9%)
		14 (41,2%)		

Teniendo en cuenta el grado de deterioro neurológico de los pacientes con EM, puntuadas de 0 a 10 con la *EDSS*, la distribución por frecuencias se hace por intervalos según el grado de deterioro de la muestra, que oscila entre 0 y 8. El límite superior de la distribución lo ha establecido el criterio de exclusión, por el cual no se han admitido aquellos casos con un grado de deterioro mayor de 8, ya que imposibilitaría la realización de las pruebas neuropsicológicas. En la tabla 6.13, se puede ver que el 55,9% de los pacientes con EM ha tenido un grado de deterioro neurológico leve en el momento de la evaluación. La media de la muestra ha sido 3,368 y la desviación típica 2,213.

En la distribución por frecuencias del grado de deterioro neurológico medido con la *EDSS* y según el curso clínico de los pacientes, se puede observar que la forma evolutiva con más deterioro en este estudio ha sido la forma PP con una media de 6,250 y una desviación típica de 2,475, seguida de la forma PS con una media de 5,250 y una desviación típica de 1,799, mientras que la forma que menos deterioro ha acumulado es la RR con una media de 2,250 y una desviación típica de 1,494.

Tabla 6.13. Grado de deterioro neurológico (*EDSS*) en EM según el curso clínico.

	SIN DISCAPACIDAD (0)	DISCAPACIDAD LEVE (1 – 3,5)	DISCAPACIDAD MODERADA (4 – 6,5)	DISCAPACIDAD GRAVE (7 – 9,5)
EMPP	-	0	1 (50%)	1 (50%)
EMPS	-	3 (30%)	5 (50%)	2 (20%)
EMRR	3 (13,64%)	16 (72,73%)	3 (13,64%)	0
EM	3 (8,8%)	19 (55,9%)	9 (26,5%)	3 (8,8%)

Teniendo en cuenta las ABVD de los pacientes de EM, puntuadas de 0 a 100 con el *IB*, la distribución por frecuencias se ha hecho por intervalos según establece el mismo índice para valorar el grado de independencia funcional. La muestra EM ha tenido un grado de independencia funcional que oscila entre 35 y 100. El límite inferior de la distribución lo ha establecido el criterio de exclusión de dependencia lo suficientemente grave como para imposibilitar la realización de las pruebas. En la tabla 6.14, se puede ver que la mayoría de los pacientes de EM (82,4%) se ha encontrado en un grado de independencia total en el momento de la evaluación. La media de la muestra ha sido 93,82 y la desviación típica 16,193.

En la distribución por frecuencias del grado de independencia funcional para las ABVD de acuerdo al curso clínico, los pacientes más independientes son los RR con una media de 99,32 y una desviación típica de 3,198, seguidos de los PS con una media de 85,50 y una desviación típica de 23,857, mientras que los más dependientes funcionalmente son los PP con una media de 75,00 y una desviación típica de 35,355.

Tabla 6.14. Grado de independencia funcional para las ABVD (*IB*) en EM según el curso clínico.

	DEPENDIENTE GRAVE (20-35)	DEPENDIENTE MODERADO (40-55)	DEPENDIENTE LEVE (60-95)	INDEPENDIENTE (100)
EMPP	0	1 (50%)	0	1 (50%)
EMPS	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)	6 (60%)
EMRR	0	0	1 (4,55%)	21 (95,45%)
EM	1 (2,9%)	2 (5,9%)	3 (8,8%)	28 (82,4%)

Las AIVD de los pacientes de EM, puntuadas de 0 a 8 con el *IL*, se muestran en una distribución por frecuencias donde el límite inferior lo ha establecido un grado de independencia funcional de 4. No se ha cogido ningún caso por debajo de esta

puntuación porque el paciente hubiera presentado un grado de dependencia muy alto que imposibilitaría la realización de las pruebas (criterio de exclusión). Si se observa la tabla 6.15, se puede apreciar que la mayoría de los pacientes con EM (73,5%) se ha encontrado en un grado de independencia total en el momento de la evaluación. La media de la muestra ha sido 7,38 y la desviación típica 1,206.

En la distribución por frecuencias del grado de independencia funcional para las AIVD de acuerdo al curso clínico, los pacientes más independientes han sido los RR con una media de 7,77 y una desviación típica de 0,869, seguidos de los PS con una media de 6,80 y una desviación típica de 1,476, mientras que los más dependientes funcionalmente han sido los PP con una media de 6,00 y una desviación típica de 1,414.

Tabla 6.15. Grado de independencia funcional para las AIVD (*IL*) en EM según el curso clínico.

	DEPENDENCIA MODERADA		INDEPENDENCIA TOTAL		
	4	5	6	7	8
EMPP	0	1 (50%)	0	1 (50%)	0
EMPS	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)	1 (10%)	5 (50%)
EMRR	1 (4,55%)	0	0	1 (4,55%)	20 (90,91%)
EM	2 (5,9%)	2 (5,9%)	2 (5,9%)	3 (8,8%)	25 (73,5%)

Respecto a los antecedentes familiares de padecer esta enfermedad, los estudios epidemiológicos, expuestos en el apartado 1.4.2. *Predisposición genética*, del capítulo 1 de este trabajo, indican que aunque la mayoría de los casos de EM no responde a factores hereditarios hay un aumento significativo del riesgo en las familias de los enfermos, es decir que aunque no es una enfermedad hereditaria sí parece existir un factor genético (Cambier et al., 2000). Como se puede apreciar en la tabla 6.16, el

82,4% de los pacientes con EM que ha participado en este estudio no tiene antecedentes familiares, aunque existe un pequeño porcentaje del 17,7% de ellos que sí los ha tenido.

Tabla 6.16. Antecedentes familiares en EM.

EM	CON ANTECEDENTES FAMILIARES		SIN ANTECEDENTES FAMILIARES
	1° GRADO	2° GRADO	
	2 (5,9%)	4 (11,8%)	
	6 (17,7%)		28 (82,4%)

Otra de las variables que se ha analizado en la muestra es el estado emocional de los sujetos. Esta variable es importante tenerla en cuenta, ya que es un síntoma con una prevalencia del 50% (Feinstein, 2004), prevalencia muy alta incluso con respecto a otras patologías neurológicas crónicas con incapacidad física similar (Minden et al., 1987; Schiffer et al., 1984).

No obstante, en este estudio la media de puntuación del grupo EM en el *BDI* ha sido 9,88 y la desviación típica 6,404, mientras que para el grupo control la media ha sido 7,12 y la desviación típica 6,004, encontrándose ambos grupos en la normalidad y sin que existan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($t_{(66)} = 1,836$; $p > 0,05$). Según los puntos de corte establecidos por la Goldman Consensus Statement on Depression in Multiple Sclerosis (Goldman Consensus Group, 2005), el 35,3 % de los pacientes con EM ha presentado depresión ($BDI \geq 13$) en el momento de la evaluación neuropsicológica (ver tabla 6.17).

En la distribución por frecuencias del grado de depresión de acuerdo al curso clínico, los pacientes que han puntuado más alto en el *BDI* son los PP con una media de 13 y una desviación típica de 4,243, lo que la Goldman Consensus Statement on Depression in Multiple Sclerosis (2005) establece como depresión, mientras que por el

contrario en los RR se ha encontrado una media de 10,50 y una desviación típica de 5,902, y en los PS una media de 7,90 y una desviación típica de 7,724, en ambos casos medias que no indican depresión. Los resultados de los análisis de este apartado pueden verse en el anexo 3.

Tabla 6.17. Depresión.

	DEPRESIÓN	AUSENCIA DE DEPRESIÓN
EMPP	1 (50%)	1 (50%)
EMPS	4 (40%)	6 (60%)
EMRR	7 (31,82%)	15 (68,18%)
EM	12 (35,3%)	22 (64,7%)

6.3.- DESCRIPCIÓN DE LOS INSTRUMENTOS

En este estudio se han aplicado los tests más utilizados en los protocolos de evaluación neuropsicológica de la función cognitiva y más específicamente de la función ejecutiva en EM.

6.3.1. Tests de rastreo cognitivo

6.3.1.1.- Mini Examen del Estado Mental (MMSE)

El *Mini Examen del Estado Mental (MMSE, del inglés Mini Mental State Examination)* (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) es un test que originalmente se desarrolló con el objetivo de medir el grado de demencia y delirio en pacientes neurológicos y psiquiátricos. Actualmente es de las pruebas estándar más utilizadas, tanto a nivel clínico como en investigación, para evaluar de forma rápida, general y básica el estado mental de pacientes neurológicos, psiquiátricos y geriátricos, y así

detectar que áreas inicialmente pueden estar afectadas antes de pasar a baterías más amplias o pruebas más específicas que precisen de manera cuantitativa y cualitativa el deterioro. Este test es útil también para hacer el seguimiento de pacientes ya que proporciona información sobre el progreso o no del deterioro cognitivo. El *MMSE* además ha sido incluido en baterías más extensas como es el *CERAD* (Consortium for the Establishment of a Registry of Alzheimer's Disease) (Morris, Mohs, Rogers, Fillenbaum, & Heyman, 1988). Los 22 ítems del test están agrupados en 5 áreas:

- 1.- Orientación temporal y espacial
- 2.- Fijación
- 3.- Atención y cálculo
- 4.- Memoria
- 5.- Lenguaje y praxis constructiva

El *MMSE* es un test de fácil aplicación, que se administra de forma individual y empleando aproximadamente de 5 a 15 minutos. Cada respuesta correcta se valora con un punto, siendo el máximo 30. Los puntos de corte son 23/24 para pacientes geriátricos y 27/28 para pacientes no geriátricos.

Se han hecho múltiples versiones en distintos países incluso dentro del mismo país. Hay versiones más abreviadas (12 puntos) y más extensas (100 puntos) y además cuenta con adaptaciones para poder emplearlo por teléfono (Bermejo, Gómez, & Morales, 1994). De las diversas versiones que existen en español, la traducción de la versión original de Folstein et al. es de Tolosa, Alom y Forcadell (1987), pero no está validada. Otro autores hicieron una adaptación del *MMSE* que se conoce como *Mini Examen Cognoscitivo (MEC)* (Lobo et al., 1979) y que sí cuenta con validación. En esta versión, muy utilizada también, se aumento la puntuación hasta 35 y se adaptaron algunas preguntas a la población española. No obstante ambas conservan los mismos puntos de corte. Otra de las versiones en español y que también tiene validación es la de Bermejo et al. (1996). Esta versión corrige los problemas de la traducción literal,

también mantiene los mismos puntos de corte, tiene mayor especificidad que las otras versiones en demencia y muestra una sensibilidad parecida a las otras.

Respecto a las características psicométricas del test, la validez del *MMSE* en el diagnóstico de la demencia y el deterioro cognitivo queda demostrada en muchos estudios (Tombaugh & McIntyre, 1992).

En cuanto a la sensibilidad del test en el diagnóstico de la demencia, estudios clínicos muestran una correlación de 0,9, con un punto de corte de 23/24, sensibilidad que disminuye a 0,7 en estudios comunitarios (Tombaugh et al., 1992).

La consistencia interna del *MMSE* es elevada, con una alfa de Cronbach superior a 0,9 en pacientes y de 0,7 en estudios comunitarios. La fiabilidad test-retest en los dos primeros meses es buena, entre 0,8 y 0,95, siendo también muy estable uno o dos años después (Tombaugh et al., 1992).

Entre las limitaciones del test se puede destacar que el *MMSE* no es muy sensible para detectar el deterioro cognitivo leve o muy leve (Bermejo et al., 1994). Además los rendimientos en el test están muy influidos por el nivel cultural de los sujetos, lo que produce falsos positivos en los sujetos con bajo nivel cultural (Bermejo et al., 1994). Esto hace que se necesite adaptar los puntos de corte a las características sociodemográficas de los pacientes (Peña-Casanova, Gramunt, & Gich, 2004). Existen correcciones por edad y escolaridad (Blesa et al., 2001; Manubens et al., 1998).

6.3.1.2.- Short Test of Mental Status (Short Test)

El Test Corto del Estado Mental (Short Test, del inglés Short Test of Mental Status) (Kokmen, Naessens, & Offord, 1987), diseñado en la clínica Mayo, ha sido poco difundido en español. Este test es una prueba de rastreo cognitivo que consta de 26 ítems agrupados en 8 áreas:

- 1.- Orientación temporal y espacial
- 2.- Atención
- 3.- Recuerdo inmediato
- 4.- Cálculo
- 5.- Abstracción
- 6.- Construcción
- 7.- Información
- 8.- Recuerdo

El *Short Test* es un test de fácil aplicación, que se administra de forma individual y empleando aproximadamente de 5 a 15 minutos. Cada respuesta correcta se valora con un punto, siendo el máximo 38. Para ajustar la puntuación total, se resta del total de la puntuación, el número de intentos que ha necesitado el sujeto para aprender las palabras del recuerdo inmediato menos uno. Existen unos puntos de corte para la identificación de la demencia según la edad del sujeto, para los cuales el test tiene una sensibilidad de 86,4 y una especificidad del 93,5 (Kokmen, Smith, Petersen, Tangalos, & Ivnik, 1991).

La incorporación de la prueba de abstracción y el hecho de que no le de tanto peso al área del lenguaje hace que esta prueba resulte más ventajosa que el *MMSE*, por lo que para esta investigación se ha empleado como complemento en el rastreo cognitivo.

6.3.2.- Escala de Inteligencia

6.3.2.1.- Escala de Inteligencia para adultos Wechsler - III (WAIS-III)

Las *Escala de Inteligencia para adultos de Wechsler (WAIS, del inglés Wechsler Adult Intelligence Scale)* y sus sucesivas versiones (*WAIS-R* y *WAIS-III*), son probablemente el instrumento más utilizado para la evaluación en profundidad de la capacidad intelectual, tanto para población normal como para personas con deterioro. La inteligencia general es un factor global que abarca otras funciones específicas que

son medidas por instrumentos más especializados. La primera versión original del *WAIS* (Wechsler, 1955), que surge como ampliación y revisión de la *Wechsler-Bellevue Intelligence Scale* (Wechsler, 1939), fue adaptada a la población española en 1970. La última versión de esta escala es el *WAIS-III* (Wechsler, 1997), y solo dos años después de la publicación en EE.UU., TEA ha publicado la adaptación española (Wechsler, 1999a).

En cuanto a la descripción de test, el *WAIS-III* está formado por tres CI (verbal y manipulativo, a partir de los cuales se obtiene el CI total), organizado en 4 índices (comprensión verbal, organización perceptiva, memoria de trabajo y velocidad de proceso) y formado por 14 subtest (Figuras incompletas, Vocabulario, Clave de números, Semejanzas, Cubos, Aritmética, Matrices, Dígitos, Información, Historietas, Comprensión, Búsqueda de símbolos, Letras y números, y Rompecabezas), 11 de los cuales formaban parte de la versión anterior (*WAIS-R*) (Wechsler, 1981). El subtest Búsqueda de símbolos se ha adaptado del *WISC-III* (Wechsler, 1991), mientras que Matrices, y Letras y números, son nuevos.

Los CI del test son los siguientes:

CI verbal (CIV): es una medida de los conocimientos adquiridos, del razonamiento verbal y de la atención a los componentes verbales. Esta formado por los índices de comprensión verbal y memoria de trabajo.

CI manipulativo (CIM): es una medida del razonamiento fluido, del proceso espacial, de la atención a los detalles y la integración visuomotora. Está formado por los índices de organización perceptiva y velocidad de proceso.

CI total (CIT): estima el funcionamiento intelectual global del sujeto.

Los índices factoriales son los siguientes:

Índice de comprensión verbal (CV): es una medida de conocimientos verbales adquiridos y de razonamiento verbal. Está formado por los subtests Vocabulario, Semejanzas y Comprensión.

Índice organización perceptiva (OP): mide lo no verbal de la inteligencia, el razonamiento no fluido, la atención a los detalles y la integración visuomotora. Está formado por los subtests Figuras incompletas, Cubos y Matrices.

Índice memoria de trabajo (MT): evalúa la atención a la información, recordar brevemente y procesar esa información en la memoria, y luego formular una respuesta. Está formado por los subtests Aritmética, Dígitos, y Letras y números.

Índice velocidad de proceso (VP): mide la capacidad del sujeto para procesar rápidamente información visual. Está formado por los subtests Clave de números y Búsqueda de símbolos.

Los 14 subtests que componen el *WAIS-III* son los siguientes:

Figuras incompletas: evalúa organización perceptiva, procesamiento holístico y organización visual sin actividad motora.

Vocabulario: evalúa conceptualización y expresión verbal, significado de palabras, razonamiento y habilidad para expresar ideas con palabras.

Clave de números: evalúa organización perceptiva, procesamiento secuencial, memoria visual a corto plazo y velocidad de proceso.

Semejanzas: evalúa comprensión, relaciones conceptuales, pensamiento abstracto y asociativo, y razonamiento verbal.

Cubos: evalúa organización perceptiva, visualización espacial, velocidad de proceso mental, aprendizaje ensayo-error, procesamiento simultáneo y síntesis.

Aritmética: evalúa concentración, razonamiento y cálculo numérico, manejo automático de símbolos, memoria de trabajo y memoria simbólica.

Matrices: evalúa organización perceptiva, aprendizaje holístico y razonamiento no verbal.

Dígitos: evalúa atención concentrada, memoria auditiva inmediata, memoria de trabajo y secuenciación.

Información: evalúa conocimientos generales y memoria remota.

Historietas: evalúa organización perceptiva, planificación, razonamiento no verbal y juicio social.

Búsqueda de símbolos: evalúa organización perceptiva, planificación, visualización espacial, memoria visual a corto plazo, rapidez de proceso mental y velocidad de proceso.

Letras y números: memoria de trabajo, visualización, memoria de estímulos simbólicos, secuenciación, habilidad de aprendizaje y planificación.

Rompecabezas: organización perceptiva, pensamiento holístico, razonamiento no verbal y síntesis. Este subtest es opcional, no se necesita para calcular los CI, ni los índices.

En cuanto al sistema de puntuación, se obtiene una puntuación directa por cada uno de los 14 subtests, que es transformada en puntuación escalar a partir de unas tablas estratificadas por grupos de edad. Estas puntuaciones escalares se sitúan en una escala

de 10 y con una desviación típica de 3. El sumatorio de las puntuaciones escalares es convertido según las tablas en las puntuaciones de los tres CI y los cuatro índices, con una media de 100 y una desviación típica de 15.

El tiempo de administración de las 14 pruebas del *WAIS-III* puede oscilar de 80 a 180 minutos.

Con respecto al *WAIS-R* (Wechsler, 1981), el *WAIS-III* ha ampliado el rango de intervalo del CI, siendo en la actualidad de 45 a 155.

Los datos normativos y psicométricos de la adaptación española del *WAIS-III* son los siguientes:

El análisis realizado en la muestra de tipificación (realizada con una amplia muestra de 1369 sujetos representativos de toda la población adulta y procedentes de todas las regiones españolas) agrupa los resultados normativos en 6 grupos de edad (16-19; 20-24; 25-34; 35-54; 55-69 y 70-94) (TEA ediciones, 1999).

Los estudios de fiabilidad realizados por TEA (1999) muestran índices muy satisfactorios en las tres escalas y en los cuatro índices, superando en casi todos el valor de 0,90, excepto en el índice VP: CIV = 0,96; CIM = 0,93; CIT = 0,97; CV = 0,95; OP = 0,92; MT = 0,93; VP = 0,86. En el CIT, correspondiente a la agrupación de todos los tests (6 verbales y 5 manipulativos), se obtiene el coeficiente más alto. Como es lógico, los coeficientes de fiabilidad de los CI en las escalas e índices son superiores a los de los tests que lo conforman. Esto se justifica porque cada test es representativo solo de una pequeña parte de los procesos cognitivos que subyacen en las puntuaciones globales.

La fiabilidad test-retest no se ha calculado en la normalización española, sin embargo en la estadounidense sí se hizo y los resultados fueron muy positivos, los tres coeficientes superaban el 0,90 para cada uno de los grupos de edad, con excepción del

CIM para el grupo de 16-29 años que se quedaban en 0,88 (The Psychological Corporation, 1997).

La fiabilidad inter-evaluadores que se ha obtenido en Vocabulario (0,97), Semejanzas (0,92) y Comprensión (0,90) de la adaptación española, es alta (TEA ediciones, 1999).

Los estudios realizados por TEA (1999) han demostrado que hay evidencia de validez concurrente del *WAIS-III* con el *WAIS-R* (Wechsler, 1981), *WISC-III* (Wechsler, 1991), *WIAT* (Wechsler, 1992), *Stanford-Binet Intelligence Scale* (Thorndike, Hagen, & Sattler, 1986) y las *Matrices Progresivas de Raven* (Raven, 1976).

Dado que en las versiones anteriores hubo polémica con la estructura factorial, en esta versión se utilizó un modelo con cuatro factores de primer orden (CV, OP, MT y VP), que es el que mejor se ajusta a los datos y a los distintos grupos de edad. Se ha demostrado que el rasgo de inteligencia es la principal aptitud cognitiva que evalúa esta versión del *WAIS-III* ya que cuando se ha añadido un factor de segundo orden, ‘factor g’ (rasgo de inteligencia), al modelo anterior, los índices de ajuste presentaban resultados aceptables.

Además hay evidencia de validez de constructo convergente y divergente, tanto de las escalas como de los índices. Para evaluarlas, TEA (1999) ha hecho estudios comparativos con medidas externas agrupadas en: aptitud general cognitiva, atención y concentración, memoria, lenguaje, aptitud espacial, funcionamiento ejecutivo, y destreza y velocidad fina. Para este estudio solo se han comentado las medidas de funcionamiento ejecutivo por ser el objetivo de esta tesis.

En las investigaciones donde se ha estudiado la correlación entre el CI y medidas de funcionamiento ejecutivo, se ha empleado el *WCST* (Berg, 1948; Grant & Berg, 1948; Heaton, Chelune, Talley, Kay, & Curtiss, 1993). En estos estudios se observó que el número de respuestas correctas del *WCST*, como indicador de uso de estrategias de

resolución de problemas y flexibilidad cognitiva para cambiar de estrategia conceptual cuando la situación lo precise, estaría más relacionado con el CIT (0,42), MT (0,48) y la OP (0,45) del *WAIS-III*.

Para evaluar la capacidad discriminativa y la utilidad clínica del *WAIS-III*, TEA (1999) ha recogido investigaciones en las que se ha aplicado este test a diferentes grupos con déficits neuropsicológicos: problemas neurológicos (entre los cuales está la EM), problemas con el alcohol, problemas psiquiátricos, problemas psicoeducativos y de desarrollo, y deficiencias auditivas.

6.3.3.- Tests de función ejecutiva

6.3.3.1.- Trail Making Test (TMT)

El *Test del Trazo* o *Test de Construcción de Senderos* o *Test de Hacer caminos (TMT, del inglés Trail Making Test)* (Reitan, 1958), es un test que inicialmente formaba parte de la batería neuropsicológica de Halstead-Reitan (Reitan & Wolfson, 1985).

Se han hecho múltiples versiones del *TMT*, entre las que se encuentra una versión oral (Ricker & Axelrod, 1994), en el que el procedimiento es el mismo que la versión clásica pero realizándolo verbalmente. Otra de las versiones es en color (D'Elia, Satz, Uchiyama, & White, 1994), y en otra se emplean símbolos como estímulos (Barncord & Wanlass, 2001), lo que evita el factor cultural del abecedario y el sistema numérico.

El objetivo del *TMT* es detectar déficits en el lóbulo frontal: alteraciones en la capacidad y velocidad psicomotriz, búsqueda visual y secuenciación, atención y concentración. Además mide la flexibilidad cognitiva, la capacidad para inhibir, la capacidad de anticipación, de previsión y la memoria de trabajo (Portellano, 2005), por lo que esta prueba se considera un claro índice de funcionamiento ejecutivo.

El *TMT* (Reitan, 1992) es un test que consta de dos partes: La parte A es una prueba que consiste en unir con una línea de forma consecutiva 25 números distribuidos al azar en una hoja, sin levantar el lápiz del papel. Y la parte B consiste en unir de forma alternante siguiendo un orden lógico números y letras distribuidos al azar en una hoja, sin levantar el lápiz del papel. Ambas tareas tienen que hacerse lo más rápido posible ya que se valora el tiempo empleado.

Este test de aplicación individual, tiene un tiempo de administración que oscila entre 2 y 10 minutos. En la puntuación se tiene en cuenta el tiempo (en segundos) que emplea el sujeto en realizar cada una de la tarea. El número de errores no se tiene en cuenta pero al tener que rectificar repercute en la puntuación, disminuyendo el resultado.

En cuanto a datos normativos españoles, existe un estudio realizado con una muestra de sujetos mayores de 50 años de edad, estratificada por edad y escolaridad (Henao, 2000).

El estudio de Reitan realizado a un grupo experimental formado por 200 sujetos con lesión cerebral en el pasado o en el presente, y un grupo control formado por 84 sujetos sin lesión cerebral, demuestra que el *TMT* diferencia entre los dos grupos, lo que convierte al test en un buen indicador de lesión cerebral orgánica (Reitan, 1958). Estudios posteriores han ido sacando puntos de corte que sirvan de baremo según la edad.

Esta test tiene limitaciones para personas con problemas sensitivo-motores, como es el caso de algunos de los pacientes que han participado en este estudio, produciendo un sesgo significativo en sus rendimientos ejecutivos.

6.3.3.2.- STROOP. Test de colores y palabras

El *Test de colores y palabras de Stroop* (del inglés, *Stroop Color and Word Test*) nació a partir de las investigaciones de psicólogos experimentales (Brown, 1915; Catell, 1886; Ligon, 1932; citados en Golden, 1994) que se dieron cuenta que la velocidad para leer nombres de colores era mayor que la de identificar colores, en adultos que sabían leer. Por lo que *Stroop* (1935) diseñó el *Stroop Color and Word Test*, a partir de la idea de que los colores estaban asociados a distintas respuestas conductuales, mientras que las palabras solo estaban asociadas a un tipo de respuesta conductual: la lectura. La adaptación española del *Stroop* ha sido publicada por TEA (Golden, 1994).

El *Stroop* es un test de atención y concentración que consta de tres pruebas. Hasta llegar al desarrollo de la versión actualizada (Golden, 1978) fueron necesarias varias versiones (Dodrill, 1978; Stroop, 1935; Spreen & Strauss, 1991; Trenerry, Crosson, DeBoe, & Leber, 1989), en las que variaban los colores (se utilizaron cinco colores, cuatro, y por último tres), la forma de presentación de los colores en la segunda lámina (rectángulos, círculos, cruces esvásticas y sílabas sin sentido, hasta llegar al grupo de cuatro “x”), la presentación de los elementos (número de columnas y número de elementos en cada una) y la forma de puntuación (tiempo que tarda en leer los 100 elementos o cuantos elementos puede leer el sujeto en 45 segundos). La versión actualizada consta en cada una de las tres láminas, de 100 elementos distribuidos en cinco columnas de 20 elementos cada una. En cada una de ellas el sujeto tiene 45 segundos para responder lo más rápido que pueda. La primera prueba consiste en leer las palabras de una lámina para ver la velocidad de lectura. En la segunda, se trata de nombrar el color de la tinta (rojo verde o azul) en la que están escritas cada grupo de xxxx de la lámina, para valorar la capacidad de reconocer y clasificar los estímulos de color y la capacidad de atribuir un nombre al estímulo de color. Y en la tercera lámina se le pide al sujeto que nombre el color de la tinta en la que están escritas las palabras (Golden, 1978).

Este test de aplicación colectiva o individual (para este estudio individual), tarda en aplicarse de 5 a 10 minutos. La puntuación recoge el número total de palabras leídas en la primera lámina (P), número total de elementos coloreados denominados en la segunda lámina (C) y número total de palabras con color identificadas en la tercera lámina (PC). Los errores no cuentan, pero al tener que rectificar repercute en la puntuación, disminuyendo el resultado. Las puntuaciones directas se corrigen por la edad y se convierten en puntuaciones T.

El objetivo de este test es medir la capacidad de flexibilidad cognitiva, la resistencia a la interferencia de estímulos externos, la adaptación al estrés cognitivo y la creatividad. En general evalúa disfunciones cerebrales y psicopatología. La clave está en que en la tercera lámina la lectura de la palabra coloreada produce una respuesta verbal automática que necesita muchas de las funciones neuropsicológicas que también se requieren para el nombramiento de colores, aprendido conscientemente. Por lo tanto, los efectos de interferencia color-palabra que produce esta tarea disminuyen la velocidad de identificación de los colores ya que el sujeto tiene que inhibir mediante control voluntario esa respuesta automática de lectura de palabras (Golden, 1976). Esta prueba sirve para medir la capacidad de la persona para separar los estímulos de nombrar colores y palabras, es decir lo que sería la capacidad para clasificar información de su entorno y reaccionar selectivamente a esa información (Golden, 1978).

Las datos psicométricos y normativos del *Stroop* son las siguientes:

El análisis realizado en la muestra de tipificación con población española (realizada con una muestra de 254 de entre 7 y 80 años de edad) agrupa los resultados normativos en 4 grupos de edad (niños: 7-15; adultos jóvenes: 16-44; adultos: 45-64; adultos mayores: 65-80). No se ha tenido en cuenta la escolaridad de los sujetos (TEA ediciones, 1994).

En cuanto a fiabilidad test-retest, Jensen (1965) obtuvo valores de 0,88, 0,79 y 0,71 para cada una de las tres pruebas del *Stroop*, Spreen y Strauss (1991) hallaron una correlación por encima de 0,90, 0,83 y 0,91 para cada una de las pruebas del test, y Golden (1975) obtuvo índices muy similares tanto para la aplicación colectiva como para la individual: 0,89, 0,84 y 0,73 en la aplicación colectiva, y 0,86, 0,82 y 0,73 en la aplicación individual.

Esta prueba tiene limitaciones para personas con problemas visuales. En este estudio ninguno de los afectados tuvo problemas significativos que pudieran producir un sesgo en los rendimientos.

6.3.3.3.- Test de Clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST)

El *Test de Clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST, del inglés Wisconsin Card Sorting Test)* se desarrolló originalmente para evaluar razonamiento abstracto y habilidades para cambiar de estrategias cognitivas cuando se producen eventuales modificaciones ambientales (Berg, 1948; Grant et al., 1948). El *WCST* se puede considerar una medida de función ejecutiva ya que se requieren estrategias de planificación, indagaciones organizadas, uso del ‘feedback’ ambiental para cambiar de esquemas, orientación de la conducta hacia la consecución de un objetivo y modulación de las respuestas impulsivas (Chelune & Baer, 1986; Gnys & Willis, 1991; Welsh & Pennington, 1988). O como exponen Luria (1973) y Shallice (1982), habilidades para desarrollar y mantener las estrategias de solución de problemas, necesarias para conseguir un objetivo en condiciones que implican cambios de estímulos.

Este test tiene sus raíces en investigaciones previas sobre abstracción (Weigl, 1941) y los efectos de las lesiones frontales en el mantenimiento de la actitud cognitiva (Settlage, Zable, & Harlow, 1948; Teuber, Battersby, & Bender, 1951; Zable & Harlow, 1946).

Se han hecho varias versiones del *WCST*. La versión original (Grant et al., 1948) contaba de 60 tarjetas, mientras que la de Heaton (1981) son 128. En la versión de Nelson (1976), sin embargo las modificaciones que hace, entre otras, es eliminar las tarjetas que compartan más de un atributo con algunas tarjetas clave. También se ha editado una versión informatizada de este test (Heaton & Par Staff, 2000). La adaptación española ha sido publicada por TEA (Heaton et al., 1997).

En la versión española del *WCST*, utilizada en este estudio, se le pide al sujeto que empareje 128 tarjetas, agrupadas en dos montones, con una de las cuatro tarjetas “clave” que coloca el terapeuta frente a éste. El terapeuta no puede decirle como emparejar las tarjetas, solo puede decirle si lo ha hecho bien o no, y en función de eso el sujeto va emparejando. Los criterios de emparejamiento los va cambiando el terapeuta cada 10 aciertos consecutivos, siendo la secuencia la siguiente: color, forma, número, color, forma y número. Como el sujeto no sabe ni los criterios que hay que seguir ni el orden de la secuencia, éste tiene que ir deduciéndolos según el feedback de “correcto” o “incorrecto” que el terapeuta le va dando, según va emparejando. El test no tiene tiempo límite, se termina cuando se hayan completado los seis criterios de emparejamiento o cuando se hayan emparejando las 128 tarjetas.

El tiempo de administración varía mucho de unos sujetos a otros, pudiendo oscilar de 15 a 45 minutos en sujetos normales. Para puntuar se tiene en cuenta el número de tarjetas empleadas y el número de respuestas correctas. Además se tiene en cuenta el número de errores, respuestas perseverativas, errores perseverativos, errores no perseverativos, respuestas de nivel conceptual, y sus respectivos porcentajes. Otras puntuaciones son el número de categorías completadas, intentos para completar la primera categoría, fallos en el mantenimiento de la actitud y la puntuación aprender a aprender. Las puntuaciones directas se convierten en puntuaciones típicas, puntuaciones T y puntuaciones centiles según baremos que tienen en cuenta la edad y el nivel de escolaridad.

El *WCST* es un test basado en estímulos no verbales y sin influencias culturales, cuya finalidad es la de evaluar la existencia de daños o trastornos neurológicos, por lo que no se ha considerado necesario realizar una tipificación española. No obstante el estudio de García-Morales (1998) cuenta con datos en población española.

Respecto a la fiabilidad del test, se hicieron dos estudios con las puntuaciones en respuestas perseverativas, errores perseverativos y errores no perseverativos de la versión de Heaton (1981). El primer estudio se hizo con clínicos expertos, resultando correlaciones inter-evaluadores altas, 0,93, 0,92 y 0,88, para cada una de las puntuaciones respectivamente, al igual que las correlaciones intra-evaluadores, 0,96, 0,94 y 0,91, para cada una de las puntuaciones. El segundo estudio fue con evaluadores inexpertos y expertos, divididos en dos grupos. Aquí también se obtuvieron buenos resultados. En el primero de los grupos, las correlaciones fueron de 0,88, 0,97 y 0,75 para cada una de las puntuaciones y en el segundo grupo fueron de 0,95, 0,93 y 0,83, respectivamente. La correlación intra-evaluador también fue alta (Axelrod, Henry, & Woodward, 1992).

En general, los resultados obtenidos en los estudios realizados a niños y adultos, sugieren que el *WCST* es una medida válida de funciones ejecutivas en poblaciones neurologicamente deterioradas. Es un test sensible a las disfunciones cerebrales del lóbulo frontal (Robinson, Heaton, Lehman, & Stilson, 1980; Weinberger, Berman, & Zec, 1986) y ha sido muy utilizado como medida de función ejecutiva como se puede ver en los estudios recogidos en Heaton et al. (1993), con poblaciones con daño cerebral difuso o focal, ataques de tipo epiléptico, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y esquizofrenia, además de resultar importante para conocer la repercusión en los aspectos cognitivos y de desarrollo en los niños y adolescentes con trastornos por déficit de atención y trastornos de aprendizaje, todo ello dentro del ámbito clínico y de investigación. A pesar de que no se cuenta con una tipificación española, también existen estudios con población española que confirman la validez del *WCST* en España, con poblaciones con esquizofrenia y trastornos psicóticos, y trastornos del estado de ánimo (TEA ediciones, 1997).

Sin embargo, hay estudios más recientes que sugieren que este test discrimina entre pacientes y sujetos normales, pero no entre pacientes “frontales” y “no frontales”, además de por la evidencia clínica (Axelrod et al., 1996; Horner, Flashman, Freides, Epstein, & Bakay, 1996), porque en su ejecución se activan tanto áreas frontales como áreas no frontales según la neuroimagen funcional (Barceló & Rubia, 1998; Barceló, Sanz, Molina, & Rubia, 1997). Por todo ello, Barcelo y Santomé-Calleja (2000) consideran que las discrepancias de los distintos estudios podrían deberse a que este test tiene una escasa validez interna y fiabilidad.

Con respecto a otros test que evalúan lo mismo, el *WCST* tiene la ventaja de que proporciona puntuaciones objetivas del total de aciertos y puntuaciones que están relacionadas con la dificultad en la tarea (conceptualización pobre, fallos para mantener la actitud, perseveración y aprendizaje deficiente a lo largo del test). Para este estudio el objetivo del *WCST* es analizar el grado de perseveración en los pacientes con EM, como resultado de la falta de flexibilidad cognitiva, secundaria o no a una disfunción del lóbulo frontal.

6.3.3.4.- Evaluación conductual del síndrome disejecutivo (*BADS*)

Algunas de las pruebas más utilizadas para evaluar el funcionamiento ejecutivo como el *WCST*, el *Stroop* o el *TMT* pueden ser desempeñadas con normalidad por algunos pacientes con obvios deterioros del funcionamiento ejecutivo (Eslinger & Damasio, 1985), pero sin embargo pueden ser incapaces de desarrollar AVD donde es necesaria la iniciativa (Shallice & Burgess, 1991), la monitorización y el uso de información para adecuar su conducta (Burgess & Alderman, 1990).

Este test, desarrollado por Wilson et al. (1996), es específico para hacer una valoración ecológica del funcionamiento ejecutivo que pueda interferir en la vida diaria de pacientes con lesión cerebral, además de ser útil para discriminar si esta alteración es general o específica de un tipo de trastorno ejecutivo. El *BADS* ha estado influido por

dos modelos teóricos, el modelo de la memoria de trabajo (Baddeley et al., 1974) basado en el constructo hipotético “*central ejecutivo*”, entendido como el componente controlador general, organizador, planificador y localizador de recursos, y el modelo de “*Sistema de control atencional*” (Shallice, 1982) basado en dos sistemas atencionales, el del sistema de contención, responsable de los aspectos rutinarios de la atención, y el del sistema de control atencional, responsable de las actividades que necesitan de mayor atención.

El *BADS* consta de 6 subtest y un cuestionario:

Test de cartas con cambio de norma: Este test tiene dos versiones:

En la primera, el sujeto tiene que ir respondiendo SI o NO a cada una de las 21 cartas (rojas y negras) de una libreta de naipes que el examinador le va a ir enseñando, según una norma (sencilla y automática) que tiene escrita en una lámina.

En la segunda versión, al sujeto se le vuelve a mostrar la libreta de naipes para evaluar la capacidad para responder correctamente SI o NO, pero esta vez según lo indicado por una norma nueva, también sencilla, pero no automática, y sobre la que interfiere la norma de la primera versión, lo que exige más concentración por parte del sujeto. En ambas versiones la norma se deja delante del sujeto con el objetivo de minimizar los problemas mnésicos. Para la puntuación del test se tiene en cuenta el número de errores de la segunda versión, y de ahí se obtiene la puntuación del perfil del test para la que también es necesaria el tiempo que tarda en hacer la prueba de la segunda versión.

Test de programación de una acción (adaptado del test original de Klosowska (1976)): Este test lo propuso Klosowska con la idea de proporcionar a los sujetos una tarea novedosa y práctica que requiriese el desarrollo de un plan de acción para resolver el problema, similar a cuando se realizan tareas en nuestra vida habitual.

El test de programación de una acción ha necesitado de una adaptación mínima para el *BADS*. En esta prueba al sujeto se le pide que realice la tarea de sacar un corcho de un tubo alargado ayudándose con tres instrumentos. Cada dos minutos, sino consigue resolver la tarea se le puede ir dando una pista. La puntuación del test se obtiene sumando el número de pasos completados de manera independiente sin recibir ningún tipo de ayuda, y de ahí se obtiene la puntuación del perfil del test.

Este test evalúa la capacidad del sujeto para planificar una actividad y conseguir un objetivo, teniendo en cuenta determinadas normas. Para que su respuesta sea efectiva, el sujeto tendrá que inhibir la tendencia a la respuesta impulsiva (Peña-Casanova et al., 2004).

Test de la búsqueda de llaves (a partir del test original de Terman y Merrill (1937)): Este test estuvo influenciado por una de las tareas de la *Escala de Inteligencia de Stanford-Binet* (del inglés *Stanford-Binet Intelligence Scale*). El método de puntuación no era claro y resultaba difícil puntuar la tarea, por lo que se desarrolló otra alternativa.

En el test de la búsqueda de llaves se le pide al sujeto que se imagine que un cuadrado dibujado en un folio es un gran terreno y que dibuje el recorrido que haría por él para buscar las llaves que supuestamente ha perdido en ese terreno. Se puntúa de forma cuantitativa la eficacia de la estrategia utilizada siguiendo los siguientes criterios: la entrada en el campo, el fin de la búsqueda, que la línea sea continua, que todas las líneas que dibuja sean paralelas, que sean verticales/horizontales, el modelo de búsqueda empleado, si ha hecho un esfuerzo por cubrir todo el campo con líneas, y si con el modelo de búsqueda habría encontrado las llaves con una probabilidad del 95%. La puntuación del test se obtiene de la suma de puntuaciones de cada uno de estos apartados. De ahí sale la puntuación del perfil del test, en la que también se tiene en cuenta el tiempo empleado en el recorrido de búsqueda.

Con este test se consigue evaluar la capacidad de diseñar una estrategia de búsqueda efectiva (Peña-Casanova et al., 2004), además el test cumple con el criterio de ser una actividad como las de la vida diaria, donde se pierde un objeto y hay que buscarlo.

Test de estimación de tiempo (Alderman, Evans, Emslie, Wilson y Burgués, 1996): En esta prueba se valora la capacidad que tiene el sujeto para estimar el tiempo que dura o se tarda en hacer 4 actividades sencillas y habituales: una consulta rutinaria en el dentista, limpiar las ventanas de una casa de tamaño normal, la duración de vida de los perros e inflar un globo de fiesta. Cada estimación correcta se valora con un punto, siendo la suma total la puntuación del test y a la vez la puntuación del perfil.

Test del mapa del zoo (Alderman, Evans, Emslie, Wilson y Burgués, 1996): Esta tarea tiene 2 versiones:

En la primera se valora la capacidad del sujeto para planificar una ruta por el mapa de un zoo, en el que tendrá que visitar todos los sitios que aparecen en las instrucciones pero siguiendo unas normas determinadas. El mapa y las reglas están diseñados de manera que solo son posibles cuatro alternativas para no infringir las normas.

En la segunda versión, se le entrega al sujeto otro mapa del zoo (igual que el anterior) y se le pide que haga lo mismo que en la tarea anterior pero esta vez solo tiene que seguir las instrucciones para hacer la ruta correctamente. De lo que se trata es de evaluar la capacidad de ejecución del sujeto, es decir se evalúa la capacidad para seguir estrategias concretas y externas cuando hay una alta estructuración de la tarea.

En las dos versiones las instrucciones se mantienen delante del sujeto para minimizar los problemas mnésicos. En cada una de las versiones se tiene en cuenta cada lugar del zoo que es visitado en orden correcto para no incumplir las normas y el número de fallos o normas incumplidas para la realización de la secuencia. La

puntuación del test se obtiene de la suma de las puntuaciones de cada una de las versiones por separado. Aunque se anota el tiempo de planificación y el total (planificación mas ejecución) de las dos versiones, solo se tiene en cuenta el de la segunda versión para la puntuación del perfil del test.

Test de los seis elementos modificado (Burgess, Alderman, Evans, Wilson, Emslie y Shallice): Este test es una versión simplificada del original de Shallice y Burgess (1991).

En este test el sujeto dispone de 10 minutos para organizarse y hacer tres tipos de tareas diferentes (describir sucesos, anotar en un papel los nombres de los dibujos que se muestran en unas libretas y anotar la respuesta de unos sencillos problemas aritméticos que aparecen en otras libretas). Cada una de estas tareas está dividida en dos partes (A y B), Las instrucciones son que el sujeto tiene que hacer algo de los 6 ejercicios pero solo es necesario que acabe uno de los 6 de que consta el test. Para realizar estas tareas tiene que seguir la norma de no hacer las partes A y B de la misma tarea de forma consecutiva, sino que vaya alternando tareas. Las instrucciones van a estar siempre delante del sujeto para que se minimicen los problemas mnésicos. En la puntuación del test se tiene en cuenta el número de ejercicios realizados y el número de veces que ha incumplido la norma. Si el sujeto se mantiene mucho tiempo en un ejercicio se tiene en cuenta para la puntuación del perfil.

Con este test no se evalúa la capacidad de ejecución de cada tarea sino la capacidad de organización del sujeto. Según Burgess (1997), este subtest evalúa la capacidad de planificación, organización y monitorización, además de la capacidad de memoria prospectiva, porque necesita recordar la intención de hacer algo en el tiempo futuro. Esta prueba puede fallarse, además de que porque haya déficits en alguna de estas capacidades, por problemas de comprensión verbal, algo que hay que tener en cuenta antes de aplicarlo.

En general, como se ha ido viendo en el sistema de puntuación del perfil de cada uno de los tests, el método de puntuación se diseñó con un rango de 0-4, calculado para cada prueba. Algunos tests tienen en cuenta el tiempo, ya que la velocidad con la que se ejecute una tarea es un componente importante dentro del funcionamiento ejecutivo de los sujetos. Este aspecto solo se tendrá en cuenta en la puntuación del perfil. El perfil de puntuación total para toda la batería se obtiene de la suma de los perfiles de puntuación individuales de cada prueba. La puntuación oscila de 0 (deterioro) a 24 (muy superior a lo normal), agrupadas en las mismas categorías del *WAIS-III* (Wechsler, 1997). El tiempo de administración del *BADS* oscila entre 45 y 75 minutos aproximadamente.

El cuestionario DEX: no forma parte del *BADS* para el cálculo del perfil de puntuación. Este cuestionario consta de dos versiones: una es autoaplicada para el paciente, y otra es para el cuidador o alguien que conozca bien al paciente. En estos cuestionarios, basándose en Stuss y Benson (1984; 1986) aparecen ítems relacionados con problemas asociados al síndrome disejecutivo, que se centran en 4 áreas: emocional o personalidad, motivación, conducta y cognición. Cada uno de los ítems evalúa lo siguiente:

1. Problemas de pensamiento abstracto
2. Impulsividad
3. Confabulación
4. Problemas para la planificación
5. Euforia
6. Problemas para la secuenciación temporal
7. Falta de insight y conciencia social
8. Apatía y falta de iniciativa
9. Desinhibición
10. Alteraciones en el control de impulsos
11. Aplanamiento en las respuestas afectivas
12. Agresión
13. Falta de preocupación

14. Perseveración
15. Hiperquinesia
16. Incapacidad para la inhibición de impulsos/respuestas
17. Disociación conocimiento-respuesta
18. Distractibilidad
19. Dificultades para la toma de decisiones
20. Despreocupación por las reglas sociales

Cada ítem se puntúa en una escala Likert de 5 puntos, siendo el 0 nunca y el 4 casi siempre.

En cuanto a la fiabilidad (Wilson et al., 1996), la fiabilidad inter-observador mostró una correlación alta con un rango entre 0,88 y 1, mientras que la fiabilidad test-retest mostró correlaciones de bajas a moderadas. Con el *BADS* hay una tendencia a la mejora en los rendimientos de los 5 tests tras la segunda administración, algo que ocurre con muchos tests que evalúan función ejecutiva. Esto puede ser debido a que las pruebas para evaluar esta función pierden novedad al ser administradas nuevamente.

Se han realizado estudios de validez del *DEX* y el *BADS*, con otras medidas de funcionamiento ejecutivo como el *NART* y el *WAIS-R* (vease Wilson et al., 1996).

Actualmente este test no cuenta con una tipificación con población española, y aunque no se considera que haya influencias culturales que sesguen los resultados, la interpretación que se haga de los mismos siempre será en comparación con el grupo control y no a la baremación inglesa.

Para este trabajo se ha seleccionado de los 6 tests que conforman esta batería, el Test de la búsqueda de llaves para evaluar la planificación de estrategias eficaces, y la segunda versión del Test del mapa del zoo para evaluar la monitorización. Estos dos test son los que mejor evalúan estos dos componentes de manera aislada y con validez ecológica para simular la vida diaria. El resto de tests evalúan varios componentes de la

función ejecutiva por lo que no se tendrán en cuenta para el análisis de los componentes de la función ejecutiva de este estudio.

6.3.3.5.- La Torre de Hanoi

Esta prueba ha sido desarrollada en 1983 por el matemático francés Édouard Lucas (Valeiras, 2004).

Existen diferentes versiones de la *Torre de Hanoi*, como la *Torre de Toronto* y la *Torre de Londres* (Culbertson & Zillmer, 2001), en las que se utilizan piezas geométricas del mismo tamaño pero de diferentes colores. La referencia original consta en Shallice (1982).

Esta es una prueba que mide múltiples aspectos relacionados con la función ejecutiva: la capacidad de planificación y previsión de conductas, secuenciación, flexibilidad cognitiva, y habilidad para desarrollar y mantener estrategias de solución de problemas adecuadas para la consecución de un objetivo (Portellano, 2005). Según Portellano (2005), la *Torre de Hanoi* tiene un componente espacial que tiene que ver con la representación mental de las piezas durante el proceso de construcción, por lo que es necesario tener una adecuada capacidad de abstracción y de memoria prospectiva para planificar la posición que tendrán las diferentes piezas que conforman la torre.

Esta prueba consiste en una base horizontal con tres ejes verticales en uno de los cuales se han insertado cierto número de discos de diferentes tamaños ordenados de mayor a menor formando una torre en forma de pirámide. El objetivo del sujeto es construir la torre en un eje diferente al que se encontraba inicialmente, en el menor tiempo posible, con el menor número de movimientos, y siguiendo una serie de reglas: en cada movimiento solo se puede mover una pieza y nunca puede haber una pieza grande sobre una pequeña. Cuantos más discos tenga la torre inicial, más tiempo y más número de movimientos va a necesitar el sujeto para resolverlo.

Para la realización de este estudio se ha utilizado una torre con cuatro anillos, lo que significa que el número mínimo de movimientos para su correcta resolución es 15. La prueba se ha administrado durante 6 intentos, los 5 primeros se han ejecutado de manera consecutiva mientras que el último se ha resuelto transcurridos 15 minutos y tras una prueba de interferencia. Antes del primer intento se ha realizado una demostración como manera de confirmar que el sujeto ha entendido las instrucciones de la tarea. Si pasados 5 minutos el sujeto no ha sido capaz de resolver el primer intento de la prueba adecuadamente, éste se suspende. En estos casos se ha hecho una segunda demostración antes de pasar al segundo intento. Si pasados 5 minutos el sujeto tampoco ha sido capaz de resolver la tarea, se da por finalizada la prueba definitivamente. Una vez realizados los 5 primeros intentos se ha pasado a otra prueba (tarea de interferencia) y a los 15 minutos se ha vuelto a la ejecución del sexto y último intento de la *Torre de Hanoi*.

La aplicación de este test es individual y el tiempo de administración puede oscilar de 4 a 10 minutos. Para la puntuación se registra el número de movimientos empleados en cada intento (el mínimo para una torre con cuatro anillas es 15) y el tiempo empleado en cada uno de ellos (en segundos).

Actualmente no se cuenta con datos psicométricos de fiabilidad ni validez de esta prueba.

6.3.3.6.- Test de Fluencia verbal fonológica (TFV_F)

El *Test de fluencia verbal fonológica (TFV_F)* es una prueba de asociación controlada que mide la capacidad de encontrar palabras de una determinada categoría fonológica (F, P, A, S,...) durante un tiempo determinado (1-3 minutos generalmente). Esta tarea, en principio sencilla, es compleja debido a que necesita de procesos lingüísticos, mnésicos (memoria de trabajo y memoria semántica) y ejecutivos (iniciación, atención sostenida y estrategias de búsqueda) (Rosser & Hodges, 1994), lo que implica, por estudios realizados con PET, la activación de diversas áreas cerebrales

como son las regiones temporales bilaterales y las frontales (Parks et al., 1988). Esta prueba además de detectar alteraciones temporales, podría ser un indicador de alteración frontal (Ardila, 2005).

En la prueba utilizada para este estudio, el sujeto ha tenido que evocar durante 60 segundos palabras que empezaran por la letra P. El objetivo es intentar decir el mayor número posible de palabras ya que lo que se puntúa es el número de denominaciones evocadas correctamente en ese tiempo. No se han admitido las repeticiones, los nombres propios ni las palabras derivadas. Esta prueba de fácil aplicación, se tarda en pasar aproximadamente de 2 a 4 minutos.

Existen otras versiones de esta prueba como la del subtest del *Programa integrado de exploración neuropsicológica "Test Barcelona"* en el que denominar palabras que empiecen por la letra P se realiza durante 3 minutos. O como en el *COWAT*, donde generalmente se utilizan las letras F, A o S, y también durante 1 minuto (Benton et al., 1989).

Los tests de fluidez verbal (fonológica y semántica) son muy sensibles al daño cerebral pero hay que tener en cuenta la edad, los años de escolaridad y el rendimiento cognitivo general de los sujetos a la hora de sacar datos normativos, ya que son factores que influyen en el rendimiento de los mismos y pueden sesgar los resultados (Butman, Allegri, Harris, & Drake, 2000), como ya se verá en el apartado siguiente.

6.3.3.7.- Test de Fluencia verbal semántica (TFVs)

El *Test de fluencia verbal semántica (TFVs)* es una prueba de asociación controlada que mide la capacidad de encontrar palabras de una determinada categoría semántica (animales, vegetales, muebles, frutas, países,...), durante un tiempo determinado (1 minuto, o 1 minuto y medio generalmente), lo que lo convierte en un buen indicador de anomia. Esta tarea cognitiva, al igual que el *TFV_F*, es compleja debido a que también necesita de procesos lingüísticos, mnésicos y ejecutivos (Parks et

al., 1988; Rosser et al., 1994), por lo que además de detectar alteraciones temporales se puede considerar también un indicador de alteración frontal (Ardila, 2005).

El *TFV_S* que se ha utilizado para este estudio ha consistido en que el sujeto tenía que evocar durante 60 segundos nombres de animales. El objetivo es intentar decir el mayor número posible de palabras ya que lo que se puntúa es el número de denominaciones evocadas correctamente en ese tiempo. No se han admitido las repeticiones, las variaciones de denominación intraespecie (caballo/yegua, caballo/potro, etc.), las variaciones dentro de una misma especie (pastor alemán/galgo, etc.) o los supraordinados (pájaro, pez, etc.) si había más de un evocación de esa clase. Esta prueba de fácil aplicación, se tarda en pasar aproximadamente de 2 a 3 minutos.

Esta versión está integrada en la batería *CERAD* (Morris et al., 1988), en el *Programa integrado de exploración neuropsicológica “Test Barcelona”*) como “Evocación categorial en asociaciones” (Peña-Casanova, 1990) y en el *Test de los 7 minutos* (Del Ser-Quijano & Muñoz-García, 2003).

Existen otras versiones de este *TFV_S*, entre las que se encuentra la del *Test Boston para el diagnóstico de la Afasia*, en el que la categoría animales se realiza durante 90 segundos (Goodglass & Kaplan, 1983). Otras dos versiones en las que se utilizan como tiempo 1 minuto son: el *COWAT* en las que generalmente utilizan las categorías frutas o animales (Benton et al., 1989), y la de *Set Test* en la que se utilizan 4 categorías específicas (colores, animales, frutas y ciudades) (Isaacs & Akhtar, 1972), cuya validación española es de Pascual et al. (1990).

Carnero-Pardo y Lendínez-González (1999) evaluaron la utilidad del *TVFs* en el diagnóstico de la demencia en la población de Granada, encontrando una gran especificidad y sensibilidad en esta prueba, lo que permite discriminar con bastante seguridad entre sujetos con y sin demencia. Estas características lo convierten en un excelente instrumento de evaluación para la detección y confirmación diagnóstica de demencia.

Las variables sociodemográficas (sexo, edad, nivel académico, etc.) se ha demostrado que son variables que influyen en el rendimiento de la prueba (Rosselli, Ardila, & Rosas, 1990), al igual que influyen sobre la TFV_F , como ya se ha comentado anteriormente. Esto influye mucho en los estudios a la hora de sacar datos normativos (Carnero, Lendinez, Maestre, & Zunzunegui, 1999), por lo que el punto de corte estará en función de la población en la que se aplique (nivel de escolarización, prevalencia o no de demencia) y del objetivo que se tenga (detectar demencia o confirmar su diagnóstico) (Carnero-Pardo & Lendínez-González, 1999).

Para evitar la influencia de estas variables, Carnero, Saez y Gurpegui (2008) han hecho un estudio sobre 226 pacientes neurológicos, clasificados en tres grupos: sujetos con demencia, sujetos con deterioro cognitivo sin demencia y sujetos cognitivamente normales, a quienes les han aplicado el TFV_S con nombres de personas y un TFV_S clásico con nombres de animales. A la conclusión a la que llegaron estos autores fue que estas dos pruebas tienen las mismas ventajas y utilidad diagnóstica, pero la TFV_S con nombres de personas tiene además la ventaja de no estar influenciada por variables socioeducativas, por lo que no necesita ajustes ni correcciones de puntuación, haciéndola especialmente apta para utilizar en poblaciones multiculturales y con bajo nivel educativo.

6.3.3.8.- Tarea de Fluencia de acciones (TFA)

La *Tarea de Fluencia de acciones (TFA)* se utiliza para analizar la capacidad del sujeto para evocar palabras referidas a una acción (verbos). Esta prueba además de evaluar la capacidad de procesamiento lingüístico y la memoria de trabajo, mide aspectos de funcionamiento ejecutivo, ya que implica iniciación, atención sostenida y estrategias de búsqueda, por lo que está considerada como un claro indicador de funcionamiento ejecutivo en distintas poblaciones clínicas (Burgess, Alderman, Evans, Emslie, & Wilson, 1998; Cappa et al., 1998; Grossman et al., 2003; Piatt et al., 1999; Woods, Carey, Troster, & Grant, 2005; Zgaljardic, Borod, Foldi, & Mattis, 2003).

Como ya se ha expuesto en el apartado 3.4.- *Psicopatología del córtex prefrontal: Síndrome disejecutivo*, del capítulo 3 de este estudio, la recuperación de verbos y de nombres tienen sustratos neuroanatómicos diferentes, encontrándose implicadas las regiones frontales para la recuperación de palabras que designan una acción (Damasio et al., 1993b). El estudio de Cappa et al. (1998) con pacientes de Alzheimer y demencia fronto-temporal demostró que comparando estos dos grupos con un grupo control de sujetos sanos, ambos grupos tenían peores rendimientos en evocación semántica y de acciones con respecto al grupo control. Sin embargo al comparar el grupo de Alzheimer con el de demencia fronto-temporal, éste último tenía un mejor rendimiento en la evocación categorial, lo que sugería que en la recuperación de los verbos estaban implicados los lóbulos frontales.

El trabajo de Piatt, Fields, Paolo, Koller y Troster (1999) realizado en demencia por enfermedad de Parkinson, demostraba que la *TFA* era capaz de discriminar entre pacientes con demencia por esta enfermedad y sujetos sanos, a diferencia de las tareas de fluidez léxica o semántica que no eran capaces. Estos autores sugerían que la *TFA* era sensible a la patofisiología fronto-estriatal asociada a demencia por enfermedad de Parkinson, lo que convertía a la *TFA* en un indicador de funcionamiento ejecutivo.

La *TFA* consiste en evocar durante 60 segundos “*cosas que una persona puede hacer*”. El sujeto tiene que intentar decir el mayor número posible de palabras que designan una acción ya que lo que se puntúa es el número de palabras evocadas correctamente en ese tiempo.

Según los estudios que se han realizado con esta prueba, el rendimiento en *TFA* está influido por la edad (Loonstra, Tarlow, & Sellers, 2001; Pereiro & Juncos, 2003; Perea, Ladera, & Rodriguez, 2005) y el nivel educativo de los sujetos (Perea et al., 2005), siendo peor el rendimiento en personas mayores y con pocos años de escolaridad (Perea et al., 2005), por lo que Piatt ha sacado datos normativos sobre esta prueba en

personas mayores teniendo en cuenta el nivel educacional (Piatt, Fields, Paolo, & Troster, 2004).

No obstante, en el estudio de Piatt et al. (1999) sobre la validez de constructo que realizaron en sujetos control sanos ancianos, resultaron correlaciones leves y moderadas entre la *TFA* e indicadores de función ejecutiva (validez convergente), mientras que no existían asociaciones con los indicadores de memoria episódica y semántica (validez divergente). En vista de los resultados del estudio, estos autores sugieren que esta prueba quizás proporcione información que no aportan otros indicadores de función ejecutiva. Sin embargo el estudio de Woods et al. (2005) realizado sobre un grupo control sano joven, obtuvo mejores resultados en la validez de constructo. Estos autores demostraron correlaciones significativas entre la *TFA* y los tests de función ejecutiva, memoria de trabajo verbal, fluencia verbal y velocidad de procesamiento de la información (validez convergente), y no entre la *TFA* y tests de aprendizaje y praxis constructiva (validez divergente), como era lo esperado.

En cuanto a la fiabilidad test-retest de la *TFA*, se ha observado buena estabilidad temporal en un periodo aproximado de un año (Woods et al., 2005).

La falta de asociación entre la *TFA* y los indicadores de memoria, la correlación que existe entre el *TMT B* y el porcentaje de respuestas de nivel conceptual del *WCST* con las puntuaciones del *Boston Naming Test*, y la correlación entre las cuatro puntuaciones del *WCST* con el *CVLT* y la *WMS-R*, refuerza la hipótesis de la *TFA* como un indicador de función ejecutiva (Piatt et al., 1999). A raíz de estos resultados, hay autores que sugieren que existe una implicación hipocámpal en el desarrollo en las tareas de funcionamiento ejecutivo (Corcoran & Upton, 1993), mientras que para que Piatt et al. (1999) la *TFA* es una tarea frontal en la que no interviene el hipocampo.

6.3.4.- Escala de depresión

6.3.4.1.- Inventario de Depresión de Beck (BDI)

El *Inventario de Depresión de Beck (BDI, del inglés Beck Depression Inventory)* se considera el instrumento de autoinforme más aplicado internacionalmente en la clínica y en la investigación para evaluar los síntomas depresivos tanto en poblaciones normales como patológicas (Sanz et al., 1998). Éste cuenta con dos versiones: la original es de 1961 (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961), mientras que la versión revisada es de 1978 (publicada en el libro de Beck, Rush, Shaw, & Emery, 1979). Existe una versión adaptada y validada para población española de la versión de 1961 (Conde & Franch, 1984; Conde, Esteban, & Useros, 1976), así como para la versión de 1978 (Sanz et al., 1998), cuya traducción se publicó en 1983. Aunque la versión original de 1978 incorpora mejoras significativas con respecto a la de 1961, tanto una como otra se han utilizado sin especificar cual de ellas se está empleando, creando así confusión (Sanz et al., 1998).

Comparando las dos versiones, la de 1978 es más manejable que la de 1961, reduce a cuatro alternativas de respuesta todos los ítems aumentando así su legibilidad, y evalúa la sintomatología “*durante la última semana, incluyendo el día de hoy*”, por lo que se acerca más a los criterios *DSM-IV* (American Psychiatric Association, 1994), en lugar de “en el mismo día” como hace la versión de 1961. La adaptación que hizo Conde et al. de la versión de 1961 presenta problemas tanto de validez del instrumento como de comparación de sus resultados con los obtenidos internacionalmente. También se han hecho otras traducciones españolas de la versión de 1978 (Bas & Andrés, 1994; Burns, 1980; Comeche, Díaz, & Vallejo, 1995; Conde et al., 1984), pero no se conocen sus propiedades psicométricas (Sanz et al., 1998).

Por todo ello, para este estudio se ha preferido utilizar la adaptación española hecha por Sanz y Vázquez (1998) de la versión original del *BDI* de 1978. El estudio de estos autores dio índices de fiabilidad altos tanto en consistencia interna (coeficiente

alfa de Cronbach = 0,83) como en estabilidad temporal (correlaciones test-retest entre 0,60 y 0,72 para tres subgrupos diferentes de la muestra total). La validez convergente del *BDI* con respecto a la Escala Autoaplicada de la Depresión de Zung (Zung, 1965) fue también alta (las correlaciones oscilaban entre 0,68 y 0,89 para dos subgrupos diferentes de la muestra total). Los índices de validez discriminante del Inventario respecto a diversos rasgos específicos de ansiedad como son la ansiedad social, evaluativa, interpersonal y a los exámenes, medidos con autoinformes, fue aceptable (las correlaciones relativamente bajas, oscilaban entre 0,11 y 0,45). Con respecto a la puntuación total del inventario, no se encontraron diferencias entre sexos ni entre grupos de edad, por lo que se ofrecen puntuaciones normativas para la muestra total.

El *BDI* cumple el espectro de síntomas para el diagnóstico de un episodio depresivo mayor según los criterios *DSM-IV* (American Psychiatric Association, 1994), lo que lo convierte en el instrumento elegido para detectar sujetos con los mismos síntomas que los pacientes que sufren este tipo de diagnóstico (Sanz et al., 1998).

Este cuestionario fácil de rellenar por los mismos pacientes (de duración 5-10 minutos) y sencillo de interpretar por los profesionales, está formado por 21 ítems que evalúan la intensidad de la depresión (Sanz et al., 1998):

- 1.- Tristeza
- 2.- Pesimismo
- 3.- Sentimiento de fracaso
- 4.- Insatisfacción
- 5.- Culpabilidad
- 6.- Sentimiento de castigo
- 7.- Autodecepción
- 8.- Autoculpación
- 9.- Ideas de suicidio
- 10.- Llanto
- 11.- Irritación

- 12.- Desinterés social
- 13.- Indecisión
- 14.- Pobre imagen corporal
- 15.- Dificultad laboral
- 16.- Insomnio
- 17.- Fatiga
- 18.- Pérdida del apetito
- 19.- Pérdida de peso
- 20.- Hipocondría
- 21.- Desinterés por el sexo

En cada uno de los ítems el sujeto tiene que pensar en la última semana, incluido el día en el que se encuentra, y decidir cual de las cuatro afirmaciones de cada grupo (ordenadas por gravedad) es la que mejor describe como se siente actualmente. Cada ítem se puntúa de 0 a 3 según la alternativa elegida. La puntuación máxima total puede oscilar de 0 de 63 (desde ausencia de depresión a depresión grave). En caso de que se seleccione más de una alternativa en un ítem, solo se puntúa la opción de más valor. El ítem relacionado con la pérdida de peso solo se tiene en cuenta si el sujeto no está a dieta (Sanz et al., 1998).

En la literatura los puntos de corte que definen los diferentes niveles de gravedad en la depresión cuantificada por esta escala son confusos, ya que en el trabajo original de Beck et al. (1961) no se especifica el punto de corte. Hay diferentes puntos de corte publicados (Beck & Steer, 1993; Beck, Steer, & Garbin, 1988; Bumberry, Oliver, & McClure, 1978) aunque en investigación está bastante consensuado utilizar el punto de corte de 18 para discriminar entre personas con y sin depresión (Kendall, Hollon, Beck, Hammen, & Ingram, 1987). Para diferenciar los sujetos deprimidos de los no deprimidos, Sanz y Vázquez (1998) realizaron un análisis discriminante por pasos usando como punto de corte una puntuación de 18 en el *BDI*. El resultado del estudio mostraba que se podía clasificar correctamente el 98,01% de los sujetos como deprimidos o no deprimidos usando ese punto de corte. Esto refuerza lo que ya se había

demostrado en otros estudios que afirmaban que esta puntuación aumenta la sensibilidad, especificidad, poder de predicción y eficiencia diagnóstica del *BDI* (Chan, 1991; Rudd & Rajab, 1995).

No obstante, aunque este autoinforme mide distintos síntomas neurovegetativos característicos de la depresión mayor, en la EM éstos no serían válidos para indicar la existencia de un trastorno del estado de ánimo, debido a que también son propios de esta enfermedad. Por este motivo, la Goldman Consensus Statement on Depression in Multiple Sclerosis (2005) recomienda usar esta escala siempre que se tome como punto de corte una puntuación de 13, recomendación que se ha tenido en cuenta para este estudio.

6.3.5.- Escala de deterioro neurológico

6.3.5.1.- Expanded Disability Status Scale (EDSS)

En la actualidad, la *Escala de incapacidad ampliada de Kurtzke (EDSS, del inglés Expanded Disability Status Scale)* es la escala más ampliamente utilizada en todo el mundo para valorar deterioro neurológico (Kurtzke, 1983). Inicialmente, era la *Escala del Estado de Discapacidad (DSS, del inglés Disability Status Scale)* (Kurtzke, 1955), que constaba de 10 grados donde se valoraba de forma sencilla la evolución de los pacientes a largo plazo. En 1961, a dicha escala se le incorporaron escalas para valorar ocho grupos funcionales a los que se llamó “*Sistemas funcionales*” (*SF*) (Kurtzke, 1961). En 1983 esta escala pasa a llamarse *EDSS*, y es ampliada a 20 grados, añadiendo grados intermedios entre el 1 y el 10, lo que permite tener una medida de empeoramiento mucho más precisa. El 0 indica una exploración neurológica normal, y el 10 corresponde a muerte por causa de la EM (Kurtzke, 1983).

Los 8 SF que evalúa la EDSS son los siguientes:

- Función piramidal: movimientos voluntarios.

- Función cerebelosa: coordinación del movimiento y el equilibrio
- Función del tronco cerebral: movimiento de los ojos, la cara, la deglución, etc.
- Función sensitiva
- Función visual
- Función de los esfínteres (vesical e intestinal)
- Función cerebral (o cognitiva): Estado de ánimo y funciones cognitivas.
- Otras funciones

Cada uno de estos SF se puntúa desde 0, que corresponde a la normalidad, hasta 5 ó 6 (según los sistemas), que corresponde a una afectación grave de una función determinada. Estas puntuaciones que reflejan el deterioro de los SF, junto con la valoración de la movilidad y las restricciones para realizar AVD, son los que definen la puntuación en la *EDSS*. Desde el grado 4 en adelante, la capacidad para caminar se convierte en un factor clave para determinar la puntuación en esta escala, así como a partir del grado 5 cobra relevancia la afectación para realizar las AVD.

El tiempo que lleva la valoración del deterioro neurológico mediante esta escala, aplicada generalmente por un neurólogo, varía dependiendo de la condición del paciente. Aunque la escala puede ser rellenada en pocos minutos, la exploración neurológica puede llevar de 15 a 30 minutos.

La naturaleza variable de la EM ya complica la valoración de los síntomas de la enfermedad y la discapacidad que éstos producen, pero además algunos autores han encontrado una serie de problemas que aparecen a la hora de utilizarla:

1. En el nombre de la escala figura el término “*disability*” (discapacidad), sin embargo mide deterioro neurológico, con lo que debería aparecer el término “*impairment*”. Esto sucede porque la escala fue creada antes de que la OMS definiera

estos términos. No obstante también mide componentes de discapacidad y minusvalía (Arbizu-Urdiain et al., 2002).

2. La escala se construyó con la idea de que cada sistema funcional fuera independiente, y no es así, ya que una lesión en uno de los sistemas puede afectar a otros (Arbizu-Urdiain et al., 2002).

3. La puntuación de cada uno de los SF debería estar basada en datos objetivos de la exploración neurológica, sin embargo la función esfinteriana se puntúa en base en los síntomas que describa el paciente (Arbizu-Urdiain et al., 2002).

4. Los términos leve, moderado y grave pueden ser muy subjetivos a la hora de ser interpretados por los profesionales, lo que puede dar lugar a diferentes formas de puntuar (Arbizu-Urdiain et al., 2002).

5. Existen problemas a la hora de dar la puntuación final en al *EDSS* a través de la combinación de las puntuaciones de los distintos SF y en general hay mucha variabilidad intra e interobservador a la hora de puntuar a los pacientes, perdiendo así fiabilidad (Arbizu-Urdiain et al., 2002).

6. La distribución de las puntuaciones de la *EDSS* en pacientes con EM sigue una distribución bimodal (Noseworthy, 1994).

7. No es una escala lineal sino ordinal no cuantitativa (Izquierdo et al., 2003), lo que dificulta la comparación de puntuaciones, ya que por ejemplo, los síntomas de grado 6, no son dos veces más graves que los de grado 3, al igual que tampoco es lineal en cuanto a la duración del tiempo entre las distintas fases.

8. Esta escala tiene diferentes sensibilidades en cada tramo de medida (Izquierdo et al., 2003), siendo las partes medias de la escala poco sensibles a los cambios (Willoughby et al., 1988). Los pacientes con EM suelen experimentar pocos cambios en

sus síntomas al comienzo de la enfermedad. Sin embargo, como el principio de la escala es muy sensible a los pequeños cambios, durante este tiempo pueden progresar entre los primeros grados de la *EDSS*, lo que puede dar una errónea impresión de mayor actividad de la enfermedad en las primeras fases de la EM (Gaspari, Roveda, Scandellari, & Stecchi, 2002).

9. No evalúa la fatiga, ni las alteraciones cognitivas, ni las alteraciones en los miembros superiores (Izquierdo et al., 2003)

A raíz de todos estos problemas, han surgido nuevas escalas como se ha visto en el apartado 4.1.1. *Escalas que miden el daño o deterioro neurológico*, del capítulo 4 de este trabajo. Pero a pesar de ello, la *EDSS* sigue siendo el mejor instrumento para el seguimiento clínico de los pacientes a la hora de detectar problemas que puedan tener y para los que se necesita tratamiento. Por ello, se ha preferido utilizar esta escala para la realización de este trabajo de investigación.

6.3.6.- Escalas de independencia funcional para las actividades de la vida diaria

6.3.6.1.- Índice de Barthel (IB)

El *Índice de Barthel (IB)* (*BI*, del inglés *The Barthel Index*) o llamado también *Índice de Discapacidad de Maryland*, se empezó a aplicar en los hospitales de Maryland en 1955 para evaluar la capacidad funcional de los pacientes crónicos, más en concreto los que tenían trastornos neuromusculares y músculoesqueléticos, y para evaluar la evolución de estos enfermos en programas de rehabilitación. Posteriormente se aplicó en pacientes con enfermedad vascular cerebral (Gresham, Phillips, & Labi, 1980; Wylie, 1967). Pero esta escala no se publicó hasta 10 años después (Mahoney et al., 1965). Actualmente, este índice ha seguido utilizándose con otras enfermedades neurológicas (Prieto-González, 2000) y ha dado lugar a múltiples versiones como la de

Collin y Wade (Collin, Wade, Davies, & Horne, 1988), Granger et al. (Granger, Dewis, Peters, Sherwood, & Barrett, 1979) quienes volvieron a modificarlo por segunda vez (Granger et al., 1979) y Shah et al. (Shah, Vanclay, & Cooper, 1989), entre otras. Su traducción al español se publicó en 1993.

El primer estudio de fiabilidad de la versión original de esta escala lo hicieron Loewen y Anderson (1988) obteniendo buenos resultados, al igual que en el estudio de Roy, Togneri, Hay y Pentland (1988). La evaluación de la consistencia interna dio un alfa de Cronbach de 0,86-0,92 para esta versión (Cid-Ruzafa & Damián-Moreno, 1997).

Respecto al índice de validez, el hecho de que se haya desarrollado sobre bases empíricas dificulta la evaluación de este criterio. No obstante respecto a la validez de constructo, esta escala está altamente correlacionada con la mortalidad (Wylie, 1967; Wylie & White, 1964).

Esta medida de fácil aplicación, se utiliza para valorar el grado de independencia funcional que tienen los sujetos para las ABVD (Mahoney et al., 1965):

- Comer
- Lavarse
- Vestirse/Desvestirse
- Aseo Personal
- Control de heces
- Control de orina
- Usar el retrete
- Trasladarse entre el sillón y la cama
- Desplazarse
- Subir y bajar escaleras

Cada una de las 10 actividades fue elegida de manera empírica según opiniones de fisioterapeutas, enfermeras y médicos, por lo que no existe un modelo teórico que

justifique la inclusión o exclusión de estas actividades en esta escala (Mahoney et al., 1965; Wylie, 1967; Wylie et al., 1964). Cada una de las actividades se puntúa con 0, 5, 10 ó 15, según el grado de ayuda que necesite para realizarlas. La puntuación global es la suma de las puntuaciones de cada una de las actividades, pudiendo ir desde 0 (totalmente dependiente) hasta 100 (totalmente independiente) (Mahoney et al., 1965; Wylie, 1967).

Esta escala fácil de interpretar y fácil de adaptar a los diferentes ámbitos culturales, ha demostrado ser muy sensible para detectar los pequeños cambios durante la evolución de la enfermedad en aquellos pacientes con puntuaciones intermedias en la escala (Mahoney et al., 1965), aunque no en aquellos que tienen puntuaciones extremas en la parte alta o baja de la escala, ya que se produce el llamado ‘efecto techo’ y el ‘efecto suelo’ respectivamente (Wylie, 1967). No obstante aunque el *IB* tenga algunas limitaciones, es el instrumento de elección para medir la discapacidad física por las muchas ventajas citadas con anterioridad, y por el momento no se han encontrado otras escalas mejores (Collin et al., 1988; Gresham et al., 1980; Shah et al., 1989).

6.3.6.2.- Índice de Lawton y Brody (IL)

El *Índice de Lawton y Brody (IL)* se desarrolló en el Centro Geriátrico de Filadelfia, por lo que también se conoce como el *Philadelphia Geriatric Center-Instrumental Activities Daily Living (PGC-IADL)*, con el objetivo de evaluar la capacidad de funcionalidad en las AIVD de la población anciana. Publicada en 1969 por estos autores (Lawton, 1972; Lawton et al., 1969), fue una de las primeras escalas que se desarrollo para este fin y ha servido de modelo para la creación de otras escalas como *Older Americans Resources and Services (OARS-IADL)* (Duke University Center for the Study of Ageing and Human Development, 1978) o *Personnes Agées QUID (PAQUID)* (Barberger-Gateau et al., 1992). El *IL* se ha convertido en la escala más utilizada internacionalmente. Su traducción española se publicó en 1993.

Respecto a las características psicométricas de validez y fiabilidad, éstas son adecuadas. Tiene buena validez concurrente con otras escalas de AVD y con escalas de valoración cognitiva como el *MMSE* (Baztán, González, & del Ser, 1994).

Esta medida de fácil aplicación, se utiliza para valorar el grado de independencia funcional que tienen los sujetos para realizar las AIVD. Las 8 actividades que se tienen en cuenta son:

- capacidad de usar el teléfono
- ir de compras
- preparación de la comida
- cuidado de la casa
- lavado de la ropa
- uso de medios de transporte
- responsabilidad sobre su medicación
- capacidad para utilizar el dinero

Cada una de las actividades se subdivide en una serie de apartados que se valoran con 0 ó 1, teniendo en cuenta si "el paciente realiza habitualmente la actividad", no si "podría realizarla", ya que como se ha comentado en el apartado 4.1.3. *Escalas de Minusvalía*, del capítulo 4 de este trabajo, aunque el paciente conserve capacidad potencial para desempeñar la actividad, puede que disminuya la realización de estas actividades por factores emocionales como la depresión. La puntuación global de la escala es la suma de las puntuaciones de cada una de las actividades, pudiendo ir desde 0 (dependencia total) hasta 8 (independencia total). En el caso de los hombres la independencia se puede considerar hasta 5 si no se tienen en cuenta los ítems de preparación de la comida, cuidado de la casa y lavado de la ropa. Esta escala fácil de interpretar y fácil de adaptar a los diferentes ámbitos culturales, ha demostrado ser muy sensible para detectar los pequeños cambios durante la evolución de la enfermedad (Lawton et al., 1969).

6.4.- PROCEDIMIENTO

La recogida del grupo EM ha sido realizada entre los meses de agosto de 2005 y marzo de 2008, y la del grupo control entre julio de 2007 y marzo de 2008, para las cuales han sido necesarias la colaboración de distintas instituciones y voluntarios. Se ha requerido un tiempo prolongado para la recogida de la muestra por las dificultades para encontrar pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y que no cumplieran criterios de exclusión, y que además estuviesen dispuestos a participar en una evaluación de larga duración.

Los sujetos residentes en Zamora han sido evaluados de forma ambulatoria en la Unidad de Neuropsicología ubicada en el Servicio de Psiquiatría del Complejo Asistencial de Zamora, mientras que los de Salamanca han sido evaluados en un despacho particular de la misma ciudad, adaptado para la situación y con las condiciones ambientales adecuadas (luz, temperatura, etc.). Solo ha habido tres pacientes que por problemas de movilidad o de desplazamiento, han tenido que ser evaluados en sus domicilios.

Las evaluaciones, realizadas siempre por la misma psicóloga, han tenido una duración en el caso de los pacientes con EM, que ha oscilado entre 6 y 9 horas, repartidas entre 3 y 5 sesiones de 2 ó 3 horas de duración cada una y con un descanso en medio si era necesario. Estas condiciones han sido flexibles según las posibilidades, condiciones y situación en la que se encontrara el paciente. En el caso de los sujetos control, la duración de cada evaluación ha oscilado entre 4 y 7 horas, respetando las mismas condiciones de flexibilidad que con los pacientes.

El procedimiento que se ha seguido con los pacientes y con los sujetos control ha sido el siguiente:

En el primer contacto que se ha tenido con la persona, mediante llamada telefónica, se le ha explicado brevemente el objetivo del estudio y en qué iba a consistir el proceso de evaluación (número de sesiones, duración, tipo de pruebas, informes que tenía que traer, etc.). Sí la persona se ha mostrado conforme se ha concertado una primera cita para empezar.

En la primera sesión, al evaluado se le han vuelto a explicar los objetivos del estudio y el procedimiento del mismo de una forma más detallada para que no quedara ninguna duda del fin de la investigación. Una vez mostrada total conformidad y efectuado el consentimiento informado según la normativa del hospital, se ha iniciado la anamnesis para recoger sus datos personales y familiares. En el caso de los pacientes, también se han recogido los datos relevantes de la enfermedad: edad de comienzo de la misma, años de evolución, número de brotes, curso clínico, definición clínica, actividad de la enfermedad, puntuación en la última *EDSS*, tratamientos, datos neurológicos y pruebas neurológicas realizadas. A esta historia clínica se han adjuntado los informes médicos y de laboratorio realizados por el Servicio de Neurología. No obstante, aquellos datos que faltaban han sido obtenidos directamente de la historia clínica del paciente.

Ese mismo día y en la misma consulta, un neurólogo le ha realizado al paciente una valoración con la escala *EDSS*, para determinar el nivel de deterioro neurológico que tenía en el momento del estudio. Si el proceso de evaluación se estaba realizando en el domicilio del paciente, se le daba cita para que acudiera al Servicio de Neurología del hospital para la realización de esta valoración.

A continuación y en los días sucesivos, se ha realizado la evaluación neuropsicológica, en la que se ha aplicado el protocolo de pruebas descritas en el apartado anterior (tests de rastreo cognitivo, escala de inteligencia, batería de tests específica para función ejecutiva e inventario de depresión).

En el caso de los pacientes, en una de las 3 sesiones se ha realizado una breve entrevista a un familiar próximo al mismo, en el que se han aplicado varias escalas para ver el grado de independencia funcional que tenía el afectado en las ABVD y AIVD.

Al final de todo el proceso de evaluación, se ha redactado un informe con los resultados obtenidos por el paciente, informe que es enviado al Servicio de Neurología para adjuntarlo a su historia clínica y así poder hacer un seguimiento de la evolución de la enfermedad sobre el estado cognitivo del afectado. Este informe también se les ha entregado a los sujetos control.

6.5.- ANÁLISIS DE DATOS

El análisis estadístico de los datos obtenidos se ha realizado mediante el paquete estadístico SPSS 15.0. En todas las pruebas se ha aceptado como límite máximo del error tipo I el valor máximo de 0,05.

Las características de la muestra se han presentado en el apartado 6.2.- *Descriptivos de la muestra y ajuste del grupo control*, del capítulo 6, mediante un análisis intergrupos (grupo EM y grupo control) y un análisis intragrupo del grupo EM.

Para el análisis intergrupo se ha hecho una distribución por frecuencias para cada una de las variables sociodemográficas (sexo, edad, nivel educacional, lugar de residencia, estado civil y situación laboral) y estado emocional (depresión). Además se ha hallado la media y la desviación típica de las variables numéricas, y se han utilizado pruebas paramétricas y no paramétricas para ver si hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, o relación entre las variables y los grupos. Para analizar la edad y la depresión se ha aplicado la prueba de Levene para ver la igualdad de varianzas y se ha hecho una comparación de medias con la prueba t para muestras independientes. Para el nivel educacional se ha utilizando el estadístico U de Mann-

Whitney. Y para analizar el sexo, el estado civil y la situación laboral, se ha aplicado el estadístico Chi-cuadrado.

Para el análisis intragrupal del grupo EM se ha hecho una distribución por frecuencias para cada una de las variables clínicas de la enfermedad (edad de diagnóstico, años de evolución, curso clínico, número de brotes, tratamiento y grado de deterioro neurológico), grado de independencia funcional para las ABVD y AIVD, antecedentes familiares de EM y estado emocional (depresión). En las variables numéricas además se ha hallado la media y la desviación típica.

El análisis estadístico de los rendimientos de la muestra en las pruebas neuropsicológicas (rastreo cognitivo, inteligencia y función ejecutiva) se expone en el apartado 7.1.- *Rendimientos neuropsicológicos en la esclerosis múltiple y comparación con el grupo control*, del capítulo 7.

Para conocer la distribución de las variables que miden la función cognitiva global, la inteligencia y la función ejecutiva, en el grupo EM y en el grupo control, se han hallado las medias, las desviaciones típicas y se han hecho las pruebas de bondad de ajuste de la normalidad para ambos grupos (Z de Kolmogorov-Smirnov). Para ver la igualdad de varianzas entre los grupos de cada una de estas variables se ha aplicado la prueba de Levene y se han comparado sus rendimientos con el estadístico t-Student. Aquellas puntuaciones que no seguían una distribución normal se han comparado con su equivalente no paramétrico (U de Mann-Whitney).

Las puntuaciones del *TR* y la *FCRO*, a pesar de ser dos tests incluidos dentro del protocolo de evaluación, se han suprimido del análisis por no ser tests tan específicos de función ejecutiva, además de ser pruebas influidas por los trastornos sensitivo-motores.

El análisis estadístico de las variables dependientes que representan los componentes que definen el constructo función ejecutiva objeto de este estudio, se expone en el apartado 7.2.- *Rendimiento de la función ejecutiva y variables clínicas de*

la esclerosis múltiple, del capítulo 7. Las puntuaciones que se han utilizado a partir de los instrumentos empleados para evaluar los 11 componentes de la función ejecutiva elegidos para esta investigación son las siguientes:

Planificación y búsqueda de estrategias para la solución de problemas de manera eficaz:

- Puntuación directa del test Búsqueda de llaves (*BADS*).

Abstracción verbal de categorías semánticas:

- Puntuación escalar del subtest Semejanzas (*WAIS-III*).

Razonamiento abstracto visual:

- Puntuación escalar del subtest Matrices (*WAIS-III*).

Memoria de trabajo:

- Puntuación escalar del subtest Dígitos (*WAIS-III*).
- Puntuación escalar del subtest Letras y Números (*WAIS-III*).

Atención y velocidad de procesamiento de la información:

- Puntuación escalar del subtest Búsqueda de símbolos (*WAIS-III*).

Flexibilidad cognitiva:

- Número de errores perseverativos (*WCST*).

Control, resistencia a la interferencia de estímulos externos e inhibición:

- Puntuación directa corregida de la prueba Interferencia (*Stroop*).
- Puntuación directa del test Cartas con cambio de norma (*BADS*).

Monitorización:

- Puntuación directa del test Mapa del zoo (versión 2) (*BADS*).

Fluencia verbal fonológica, semántica y de acciones:

- Número de palabras que empiezan por P (*TFV_F*).
- Número de palabras de la categoría animales (*TFV_S*).
- Número de palabras que designan una acción (*TFA*).

Estimación:

- Puntuación directa del test Estimación de tiempo (*BADS*).

Solución de problemas aritméticos:

- Puntuación escalar del subtest Aritmética (*WAIS-III*).

Se han seleccionado estas variables para este análisis porque en ellas no interviene la motricidad fina, síntoma que afecta a las personas con EM en cuanto a distorsión y velocidad de ejecución (por lo que se excluye el *TMT*), y además son las pruebas que mejor valoran cada uno de los componentes de la función ejecutiva por separado (por lo que se excluye la *Torre de Hanoi*).

Para analizar las variables del estudio se han utilizado los siguientes estadísticos:

Para conocer la distribución de las variables que representan el constructo función ejecutiva del grupo EM y el grupo control, se han hallado las medias y las desviaciones típicas, y se han hecho las pruebas de bondad de ajuste de la normalidad para ambos grupos (*Z* de Kolmogorov-Smirnov). Para ver la igualdad de varianzas entre los grupos de cada una de estas variables se ha aplicado la prueba de Levene y se han comparado sus rendimientos con el estadístico *t*-Student. Aquellas puntuaciones que no seguían una distribución normal se han comparado con su equivalente no paramétrico (*U* de Mann-Whitney).

Para analizar estas variables respecto al curso clínico de la EM en el grupo de pacientes y comparándolas con el grupo control, se han hallado las medias y las desviaciones típicas para los tres grupos (*EMRR*, *EMPS* y controles). Se ha excluido el

grupo EMPP porque en la muestra solo se encontraban dos casos. Para comprobar la homogeneidad de varianzas se ha aplicado la prueba de Levene y se han comparado los rendimientos de los tres grupos con la prueba Anova y los contrastes Post Hoc con la prueba Scheffé. Para las puntuaciones que no seguían una distribución normal se ha utilizado su equivalente no paramétrico (Kruskal-Wallis).

Y por último, para analizar estas variables que representan el constructo función ejecutiva con respecto al resto de variables clínicas de la EM: tiempo de evolución, número de brotes y grado de deterioro neurológico que produce la enfermedad en el grupo de pacientes, y que siguen una distribución normal, se ha utilizado la Correlación de Pearson, mientras que para las variables que no cumplían criterios paramétricos se ha utilizado la Correlación de Spearman.

7.- RESULTADOS

7.- RESULTADOS

7.1.- RENDIMIENTOS NEUROPSICOLÓGICOS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y COMPARACIÓN CON EL GRUPO CONTROL

Los resultados de la muestra en los tests de rastreo cognitivo, inteligencia y función ejecutiva se presentan a continuación, pero para más información sobre los resultados de las pruebas de bondad de ajuste de la normalidad de las puntuaciones obtenidas por el grupo EM y el grupo control en cada una de los tests, y sobre el análisis de los rendimientos de ambos grupos, veanse los anexos correspondientes a cada apartado.

7.1.1.- Tests de rastreo cognitivo

El análisis de las puntuaciones obtenidas en las pruebas de rastreo cognitivo ha mostrado los siguientes resultados (ver anexo 4):

En el grupo EM las puntuaciones obtenidas en el *MMSE* no siguen una distribución normal según la prueba de bondad de ajuste de K-S ($p < 0,05$) (ver tabla 7.1). La media de puntuación del grupo en este test ha sido 29,06, encontrándose dentro de la normalidad, con una desviación típica de 1,324 que demuestra la homogeneidad (ver tabla 7.2). Según los puntos de corte para la identificación de la demencia (Folstein et al., 1975), 33 pacientes con EM (97,1%) han tenido un rendimiento normal frente a 1 paciente (2,9%) que ha tenido un rendimiento de deterioro global.

Este tipo de distribución puede deberse a que aunque actualmente este test es de las pruebas estándar más utilizadas, tanto a nivel clínico como en investigación, para evaluar de forma rápida, general y básica el estado mental de pacientes neurológicos, se desarrolló inicialmente para evaluar demencia, siendo el porcentaje de demencia en EM

muy bajo, menos del 10% de los pacientes con EM según Rao et al. (1984) y Rao et al. (1993b) y un 3,7% según Rodríguez et al. (1994).

En el grupo control las puntuaciones del *MMSE* tampoco siguen una distribución normal según la prueba de bondad de ajuste de K-S ($p < 0,05$) (ver tabla 7.1). La media de puntuación del grupo en este test es 29,56 encontrándose dentro de la normalidad, con una desviación típica de 0,860 que demuestra la homogeneidad (ver tabla 7.2).

Tabla 7.1. Prueba de bondad de ajuste de la normalidad en el *MMSE*.

	EM		CONTROL	
	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)
ORIENTACIÓN TEMPORAL	2,835	0,000**	3,103	0,000**
ORIENTACIÓN ESPACIAL^a				
ORIENTACIÓN	2,835	0,000**	3,103	0,000**
FIJACIÓN^a				
ATENCIÓN Y CÁLCULO	3,033	0,000**	3,141	0,000**
MEMORIA	2,583	0,000**	2,604	0,000**
LENGUAJE Y PRAXIS CONSTRUCTIVA^a	2,984	0,000**		
MMSE	1,695	0,006**	2,516	0,000**

a. La distribución no tiene varianza para esta variable. No es posible realizar la prueba Kolmogorov-Smirnov para una muestra (esta variable es una constante).

Por lo tanto en el *MMSE* no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las medias del grupo EM y el grupo control ($t_{(66)} = -1,847$; $p > 0,05$). No obstante, al analizar el rendimiento en cada una de las áreas del *MMSE* se puede observar que el grupo EM tiene una puntuación media significativamente menor (8,85) que el grupo control (9,00) en cuanto a lenguaje y praxis constructiva ($t_{(33,000)} = -2,385$; $p < 0,05$; IC (95%): 0,272 - 0,022) (ver tabla 7.2).

Tabla 7.2. Descriptivos del *MMSE*.

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Sig. (bilateral)
ORIENTACIÓN TEMPORAL	EM	34	4,79	0,410	0,070	0,176
	control	34	4,91	0,288	0,049	
ORIENTACIÓN ESPACIAL	EM	34	5,00	0,000 ^a	0,000	
	control	34	5,00	0,000 ^a	0,000	
ORIENTACIÓN	EM	34	9,79	0,410	0,070	0,176
	control	34	9,91	0,288	0,049	
FIJACIÓN	EM	34	3,00	0,000 ^a	0,000	
	control	34	3,00	0,000 ^a	0,000	
ATENCIÓN Y CÁLCULO	EM	34	4,76	0,855	0,147	0,177
	control	34	4,97	0,171	0,029	
MEMORIA	EM	34	2,65	0,646	0,111	0,856
	control	34	2,68	0,684	0,117	
LENGUAJE Y PRAXIS CONSTRUCTIVA	EM	34	8,85	0,359	0,062	0,023**
	control	34	9,00	0,000	0,000	
MMSE	EM	34	29,06	1,324	0,227	0,069
	control	34	29,56	0,860	0,147	

a. No puede calcularse T porque las desviaciones típicas de ambos grupos son 0.

En ausencia de normalidad en la distribución de las variables, los resultados se han corroborado con la alternativa no paramétrica, encontrando resultados similares que no cambian las conclusiones.

En el *Short Test*, al contrario que en el *MMSE*, tanto en el grupo EM como en el grupo control, la puntuación global sigue una distribución normal según la prueba de bondad de ajuste de K-S ($p > 0,05$) (ver tabla 7.3). La media de puntuación del grupo EM ha sido 33,59, con una desviación típica de 3,056 que demuestra la homogeneidad (ver tabla 7.4). Según los puntos de corte de Kokmen et al. (1991) para la identificación de la demencia según la edad del sujeto, 29 pacientes con EM (85,3%) han mostrado un rendimiento normal frente a 5 pacientes (14,7%) cuyo rendimiento ha sido de deterioro.

En el grupo control la media de puntuación en este test ha sido 35,68 encontrándose dentro de la normalidad, con una desviación típica de 3,332 que demuestra la homogeneidad (ver tabla 7.4).

Tabla 7.3. Prueba de bondad de ajuste de la normalidad en el *Short Test*.

	EM		CONTROL	
	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)
ORIENTACIÓN TEMPORAL	2,912	0,000**	3,103	0,000**
ORIENTACIÓN ESPACIAL^a				
ORIENTACIÓN	2,912	0,000**	3,103	0,000**
ATENCIÓN	1,258	0,084	1,852	0,002**
RECUERDO INMEDIATO^a				
CÁLCULO	2,116	0,000**	3,003	0,000**
ABSTRACCIÓN^a	2,931	0,000**		
CONSTRUCCIÓN	2,912	0,000**	3,109	0,000**
INFORMACIÓN	1,200	0,112	1,553	0,016**
RECUERDO	1,895	0,002**	2,185	0,000**
SHORT TEST	1,170	0,129	1,179	0,124

a. La distribución no tiene varianza para esta variable. No es posible realizar la prueba Kolmogorov-Smirnov para una muestra (esta variable es una constante).

Por lo tanto en el *Short Test* sí se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las medias del grupo EM y el grupo control, siendo peor el rendimiento general del grupo EM ($t_{(66)} = -3,167$; $p < 0,05$; IC (95%): 3,405 - 0,772). Al analizar cada una de las áreas del *Short Test* por separado, los rendimientos significativamente más bajos en el grupo EM corresponden a las subpruebas de atención ($t_{(66)} = -2,702$; $p < 0,05$; IC (95%): 1,125 - 0,169), cálculo ($t_{(62,486)} = -2,238$; $p < 0,05$; IC

(95%): 0,612 - 0,035) y abstracción ($t_{(33,000)} = -2,244$; $p < 0,05$; IC (95%): 0,336 - 0,016) (ver tabla 7.4).

Tabla 7.4. Descriptivos del *Short Test*.

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Sig. (bilateral)
ORIENTACIÓN TEMPORAL	EM	34	3,82	0,387	0,066	0,290
	control	34	3,91	0,288	0,049	
ORIENTACIÓN ESPACIAL	EM	34	4,00	0,000 ^a	0,000	
	control	34	4,00	0,000 ^a	0,000	
ORIENTACIÓN	EM	34	7,82	0,387	0,066	0,290
	control	34	7,91	0,288	0,049	
ATENCIÓN	EM	34	5,59	1,019	0,175	0,009**
	control	34	6,24	0,955	0,164	
RECUERDO INMEDIATO	EM	34	4,00	0,000 ^a	0,000	
	control	34	4,00	0,000 ^a	0,000	
CÁLCULO	EM	34	3,50	0,663	0,114	0,029**
	control	34	3,82	0,521	0,089	
ABSTRACCIÓN	EM	34	2,82	0,459	0,079	0,032**
	control	34	3,00	0,000	0,000	
CONSTRUCCIÓN	EM	34	3,82	0,387	0,066	0,346
	control	34	3,91	0,379	0,065	
INFORMACIÓN	EM	34	3,00	0,853	0,146	0,169
	control	34	3,26	0,710	0,122	
RECUERDO	EM	34	3,03	1,337	0,229	0,086
	control	34	3,50	0,826	0,142	
SHORT TEST	EM	34	33,59	3,056	0,524	0,002**
	control	34	35,68	2,332	0,400	

a. No puede calcularse T porque las desviaciones típicas de ambos grupos son 0.

En ausencia de normalidad en la distribución de algunas puntuaciones del *Short Test*, los resultados se han corroborado con la alternativa no paramétrica, encontrando resultados similares que no cambian las conclusiones.

7.1.2.- Escala de inteligencia

El análisis de las puntuaciones obtenidas en la escala de inteligencia ha mostrado los siguientes resultados (ver anexo 5):

En el *WAIS-III*, los CI del grupo EM y del grupo control se distribuyen con normalidad según la prueba de bondad de ajuste de K-S ($p > 0,05$), tanto el CIT como el CIV y CIM (ver tabla 7.5). La media de puntuación del CIT en el grupo EM ha sido 96,56, encontrándose dentro de la normalidad, con una desviación típica de 16,467 que demuestra la homogeneidad (ver tabla 7.7). A partir de estos resultados se puede observar que 7 pacientes con EM (20,59%) han presentado un $CI < 85$. Dado que el valor 85 es una cifra que marca el límite de la normalidad, resulta más preciso para resaltar el deterioro en estos pacientes, tomar como referencia los valores de las categorías diagnósticas de las escalas de Wechsler (1999a), es decir los CI claramente inferiores a la normalidad ($CI < 80$), entre los que se encuentran 3 pacientes (8,8%), 2 de los cuales (5,88%) han presentado un CI compatible con una deficiencia intelectual ($CI < 70$). Mientras, para el grupo control la media de puntuación del CIT ha sido 109,26, evidentemente dentro de la normalidad, y la desviación típica 13,290 (ver tabla 7.7).

Tabla 7.5. Prueba de bondad de ajuste de la normalidad en el CI.

	EM		CONTROL	
	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)
CIV	0,745	0,636	0,520	0,950
CIM	0,395	0,998	0,602	0,861
CIT	0,514	0,954	0,566	0,906

Como se puede observar en la tabla 7.6, al hacer el análisis intragrupo se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el CIV y el CIM en el grupo EM ($t_{(33)} = 4,700$; $p < 0,05$; IC (95%): 4,170 - 10,536), siendo más bajo el CIM. Por el contrario, en el grupo control no se han encontrado diferencias entre los CI ($t_{(33)} = 1,723$; $p > 0,05$).

Tabla 7.6. Comparación entre los CIV y CIM del grupo EM y el grupo control.

	CI	N	Media	Desviación típica	Error típico de medida	Sig. (bilateral)
GRUPO EM	CIV	34	100,59	14,908	2,557	0,000**
	CIM	34	93,24	16,985	2,913	
GRUPO CONTROL	CIV	34	110,00	12,865	2,206	0,094
	CIM	34	107,50	13,256	2,273	

Al analizar la capacidad intelectual en el grupo EM con respecto al grupo control, se puede apreciar que a pesar de ser grupos con similares características en cuanto a edad y nivel educacional, hay diferencias estadísticamente significativas en el CIV ($t_{(66)} = -2,787$; $p < 0,05$; IC (95%): 16,154 - 2,669), CIM ($t_{(66)} = -3,861$; $p < 0,05$; IC (95%): 21,642 - 6,887) y CIT ($t_{(66)} = -3,501$; $p < 0,05$; IC (95%): 19,952 - 5,460), siendo los rendimientos significativamente más bajos en el grupo EM que en el grupo control (ver tabla 7.7).

Tabla 7.7. Descriptivos del CI.

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Sig. (bilateral)
CIV	EM	34	100,59	14,908	2,557	0,007**
	control	34	110,00	12,865	2,206	
CIM	EM	34	93,24	16,985	2,913	0,000**
	control	34	107,50	13,256	2,273	
CIT	EM	34	96,56	16,467	2,824	0,001**
	control	34	109,26	13,290	2,279	

Los índices del *WAIS-III*, también siguen una distribución normal tanto en el grupo EM como en el grupo control, según la prueba de bondad de ajuste de K-S ($p > 0,05$) (ver tabla 7.8). Las medias de los índices de ambos grupos, todas ellas dentro de la normalidad, se han expuesto en la tabla 7.9.

Tabla 7.8. Pruebas de bondad de ajuste de la normalidad en los Índices del *WAIS-III*.

	EM		CONTROL	
	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)
COMPRENSIÓN VERBAL	0,513	0,955	0,709	0,696
ORGANIZACIÓN PERCEPTIVA	0,536	0,936	0,434	0,992
MEMORIA DE TRABAJO	0,580	0,889	0,743	0,639
VELOCIDAD DE PROCESO	0,992	0,279	0,789	0,562

Al analizar los índices que componen los CI, las diferencias estadísticamente significativas se producen en la organización perceptiva ($t_{(66)} = -2,766$; $p < 0,05$; IC (95%): 19,143 - 3,092), memoria de trabajo ($t_{(66)} = -4,010$; $p < 0,05$; IC (95%): 21,764 - 7,295) y velocidad de proceso ($t_{(66)} = -6,325$; $p < 0,05$; IC (95%): 26,003 - 13,526), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en la comprensión verbal ($t_{(66)} = -1,797$; $p > 0,05$) (ver tabla 7.9). Esto indicaría que la EM afecta a toda la capacidad intelectual en general.

Tabla 7.9. Descriptivos de los Índices del *WAIS-III*.

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Sig. (bilateral)
COMPRENSIÓN VERBAL	EM	34	102,26	14,735	2,527	0,077
	control	34	108,21	12,436	2,133	

ORGANIZACIÓN PERCEPTIVA	EM	34	97,32	18,360	3,149	0,007**
	control	34	108,44	14,571	2,499	
MEMORIA DE TRABAJO	EM	34	100,79	16,516	2,832	0,000**
	control	34	115,32	13,179	2,260	
VELOCIDAD DE PROCESO	EM	34	90,88	13,735	2,356	0,000**
	control	34	110,65	11,972	2,053	

En esta misma línea, las puntuaciones obtenidas en los subtests del *WAIS-III* también siguen una distribución normal en ambos grupos según la prueba de bondad de ajuste de K-S ($p > 0,05$) (ver tabla 7.10). Como se puede ver en la tabla 7.11, todas las medias de los subtests se encuentran dentro de la normalidad tanto para el grupo EM como para el grupo control.

Tabla 7.10. Pruebas de bondad de ajuste de la normalidad en los subtests del *WAIS-III*.

	EM		CONTROL	
	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)
VOCABULARIO	0,658	0,779	0,900	0,392
SEMEJANZAS	0,710	0,695	0,911	0,378
ARITMÉTICA	0,859	0,452	0,750	0,628
DÍGITOS	0,720	0,678	0,551	0,922
INFORMACIÓN	0,681	0,742	0,911	0,378
COMPRENSIÓN	0,564	0,908	0,887	0,411
LETRAS Y NÚMEROS	0,690	0,728	1,231	0,097
FIGURAS INCOMPLETAS	0,642	0,804	0,733	0,656
CLAVE DE NÚMEROS	0,581	0,889	0,996	0,274
CUBOS	0,875	0,428	0,770	0,593
MATRICES	0,903	0,388	0,756	0,618

HISTORIETAS	0,891	0,405	1,006	0,264
BÚSQUEDA DE SÍMBOLOS	0,682	0,742	0,959	0,316
ROMPECABEZAS	0,628	0,825	0,610	0,851

Al analizar los rendimientos del grupo EM en cada uno de estos subtests con respecto al grupo control, se puede observar que los pacientes con EM han obtenido resultados significativamente más inferiores que los sujetos control en Vocabulario ($t_{(60,086)} = -2,341$; $p < 0,05$; IC (95%): 2,563 - 0,201), Aritmética ($t_{(66)} = -3,260$; $p < 0,05$; IC (95%): 3,604 - 0,866), Dígitos ($t_{(66)} = -3,012$; $p < 0,05$; IC (95%): 3,521 - 0,714), Comprensión ($t_{(66)} = -3,165$; $p < 0,05$; IC (95%): 3,022 - 0,684), Letras y números ($t_{(66)} = -4,290$; $p < 0,05$; IC (95%): 4,267 - 1,557), Figuras incompletas ($t_{(66)} = -2,233$; $p < 0,05$; IC (95%): 3,398 - 0,190), Clave de números ($t_{(66)} = -6,401$; $p < 0,05$; IC (95%): 5,055 - 2,651), Matrices ($t_{(66)} = -3,883$; $p < 0,05$; IC (95%): 4,097 - 1,315), Historietas ($t_{(66)} = -2,202$; $p < 0,05$; IC (95%): 2,972 - 0,145) y Búsqueda de símbolos ($t_{(66)} = -5,253$; $p < 0,05$; IC (95%): 4,546 - 2,042) (ver tabla 7.11).

Tabla 7.11. Descriptivos de los subtests del WAIS-III.

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Sig. (bilateral)
VOCABULARIO	EM	34	11,03	2,791	0,479	0,023**
	control	34	12,41	2,017	0,346	
SEMEJANZAS	EM	34	10,71	2,758	0,473	0,586
	control	34	11,06	2,558	0,439	
ARITMÉTICA	EM	34	9,47	3,165	0,543	0,002**
	control	34	11,71	2,444	0,419	
DÍGITOS	EM	34	10,47	2,936	0,504	0,004**
	control	34	12,59	2,862	0,491	
INFORMACIÓN	EM	34	9,85	3,056	0,524	0,087
	control	34	11,15	3,096	0,531	
COMPRENSIÓN	EM	34	10,53	2,339	0,401	0,002**
	control	34	12,38	2,487	0,426	
LETRAS Y NÚMEROS	EM	34	11,56	2,946	0,505	0,000**

7.- RESULTADOS

	control	34	14,47	2,643	0,453	
FIGURAS INCOMPLETAS	EM	34	9,35	3,797	0,651	0,029**
	control	34	11,15	2,743	0,470	
CLAVE DE NÚMEROS	EM	34	8,12	2,739	0,470	0,000**
	control	34	11,97	2,195	0,376	
CUBOS	EM	34	9,50	3,561	0,611	0,217
	control	34	10,56	3,448	0,591	
MATRICES	EM	34	10,38	2,985	0,512	0,000**
	control	34	13,09	2,756	0,473	
HISTORIETAS	EM	34	8,59	3,076	0,528	0,031**
	control	34	10,15	2,754	0,472	
BÚSQUEDA DE SÍMBOLOS	EM	34	8,41	2,618	0,449	0,000**
	control	34	11,71	2,553	0,438	
ROMPECABEZAS	EM	34	8,38	3,455	0,593	0,179
	control	34	9,44	2,946	0,505	

Al hacer un análisis más exhaustivo de las puntuaciones directas del subtest Dígitos, se puede observar que existen diferencias estadísticamente significativas entre el rendimiento del grupo EM y el grupo control, tanto en dígitos directos ($t_{(66)} = -3,224$; $p < 0,05$; IC (95%): 2,572 - 0,605) como en dígitos inversos ($t_{(66)} = -2,777$; $p < 0,05$; IC (95%): 2,831 - 0,463), siendo éstos más bajos en el grupo EM (ver tabla 7.12).

Tabla 7.12. Descriptivos de las pruebas Dígitos directos y Dígitos inversos, del subtest Dígitos del *WAIS-III*.

	CI	N	Media	Desviación típica	Error típico de medida	Sig. (bilateral)
DÍGITOS DIRECTOS	EM	34	8,41	1,909	0,327	0,002**
	control	34	10,00	2,146	0,368	
DÍGITOS INVERSOS	EM	34	6,62	2,296	0,394	0,007**
	control	34	8,26	2,586	0,443	

7.1.3.- Tests de función ejecutiva

El análisis de las puntuaciones obtenidas en las pruebas específicas de función ejecutiva ha mostrado los siguientes resultados (ver anexo 6):

Tanto en el grupo EM como en el grupo control, las puntuaciones obtenidas en las dos versiones del *TMT* se distribuyen con normalidad según la prueba de bondad de ajuste de K-S ($p > 0,05$) (ver tabla 7.13). La media de puntuación del grupo EM ha sido 64,56 para la versión A y 145,65 para la versión B, con una desviación típica de 41,619 y 120,091 respectivamente. Por el contrario, la media del grupo control ha sido 39,38 y 76,71 para cada una de las dos versiones, y la desviación típica, 19,112 y 38,240 respectivamente (ver tabla 7.14).

Tabla 7.13. Prueba de bondad de ajuste de la normalidad en el *TMT*.

	EM		CONTROL	
	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)
TMT A	1,312	0,064	1,297	0,069
TMT B	1,342	0,055	1,172	0,128

El análisis de los resultados obtenidos en el *TMT A* y *B* ha mostrado que el tiempo de ejecución (en segundos) empleado en las pruebas, es significativamente mayor en el grupo EM que en el grupo control, tanto en la versión A, ($t_{(46,326)} = 3,205$; $p < 0,05$; IC (95%): 9,370 - 40,983) como en la B ($t_{(39,624)} = 3,190$; $p < 0,05$; IC (95%): 25,244 - 112,638), lo que señala que existe un significativo enlentecimiento en la ejecución en el grupo EM (ver tabla 7.14).

Tabla 7.14. Descriptivos del *TMT*.

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Sig. (bilateral)
TMT A	EM	34	64,56	41,619	7,138	0,002**
	control	34	39,38	19,112	3,278	
TMT B	EM	34	145,65	120,091	20,595	0,003**
	control	34	76,71	38,240	6,558	

Con respecto al *Stroop*, las puntuaciones se distribuyen con normalidad según la prueba de bondad de ajuste de K-S ($p > 0,05$) tanto en el grupo EM como en el grupo control (ver tabla 7.15). La media de puntuación para la Interferencia en el grupo EM ha sido 0,969 encontrándose dentro de la normalidad, con una desviación típica de 6,252 que demuestra la homogeneidad. Mientras que el grupo control ha obtenido una media de puntuación de 1,548 para la Interferencia y una desviación típica de 9,230 (ver tabla 7.16).

Tabla 7.15. Prueba de bondad de ajuste de la normalidad en el *Stroop*.

	EM		CONTROL	
	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)
PALABRAS	0,910	0,380	0,625	0,830
COLORES	0,680	0,744	0,657	0,781
PALABRAS-COLORES	0,683	0,739	0,538	0,934
INTERFERENCIA	0,381	0,999	0,462	0,983

El análisis intergrupos indica que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo EM y el grupo control en la prueba de Interferencia del *Stroop* ($t_{(58,018)} = -0,302$; $p > 0,05$), aunque sí en los rendimientos en las pruebas de lectura de palabras ($t_{(54,751)} = -7,075$; $p < 0,05$; IC (95%): 32,535 - 18,170),

identificación de colores ($t_{(66)} = -4,503$; $p < 0,05$; IC (95%): 19,911 - 7,677) e identificación de colores-palabras ($t_{(66)} = -3,885$; $p < 0,05$; IC (95%): 14,649 - 4,704), siendo inferiores en el grupo EM con respecto al grupo control (ver tabla 7.16).

Tabla 7.16. Descriptivos del *Stroop*.

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Sig. (bilateral)
PALABRAS	EM	34	95,62	17,812	3,055	0,000**
	control	34	120,97	10,925	1,874	
COLORES	EM	34	65,94	13,230	2,269	0,000**
	control	34	79,74	12,003	2,059	
PALABRAS-COLORES	EM	34	39,82	9,809	1,682	0,000**
	control	34	49,50	10,709	1,837	
INTERFERENCIA	EM	34	0,9694	6,25214	1,07223	0,763
	control	34	1,5476	9,22957	1,58286	

Con respecto al *WCST*, las puntuaciones se distribuyen con normalidad según la prueba de bondad de ajuste de K-S ($p > 0,05$) en el grupo EM y en el grupo control, con excepción de las puntuaciones: número de intentos aplicados, respuestas de nivel conceptual, número de categorías completadas, intentos para completar la primera categoría y fallos para mantener la actitud (ver tabla 7.17). La media de las puntuaciones y sus desviaciones típicas se exponen en la tabla 7.18.

Tabla 7.17. Prueba de bondad de ajuste de la normalidad en el *WCST*.

	EM		CONTROL	
	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)
INTENTOS APLICADOS	1,634	0,010**	1,470	0,027**
RR CORRECTAS	1,008	0,261	0,741	0,643
Nº ERRORES	0,708	0,698	1,127	0,158

7.- RESULTADOS

RR PERSEVERATIVAS	0,874	0,429	1,037	0,232
ERRORES PERSEVERATIVOS	0,854	0,459	1,177	0,125
ERRORES NO PERSEVERATIVOS	0,909	0,380	1,073	0,200
RR DE NIVEL CONCEPTUAL	1,492	0,023**	1,435	0,032**
Nº CATEGORÍAS COMPLETADAS	1,781	0,004**	2,104	0,000**
INTENTOS PARA COMPLETAR 1ª CATEGORÍA	2,187	0,000**	2,087	0,000**
FALLOS PARA MANTENER LA ACTITUD	1,668	0,008**	1,922	0,001**

Al comparar el grupo EM con el grupo control se puede apreciar que existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo EM y el grupo control en cuanto al número de respuestas perseverativas ($t_{(66)} = 2,028$; $p < 0,05$; IC (95%): 0,136 - 17,511), siendo mayor el número de perseveraciones en el grupo EM (ver tabla 7.18).

Tabla 7.18. Descriptivos del WCST.

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de medida	Sig. (bilateral)
INTENTOS APLICADOS	EM	34	108,50	22,252	3,816	0,219
	control	34	101,62	23,443	4,020	
RR CORRECTAS	EM	34	68,97	12,762	2,189	0,698
	control	34	70,03	9,350	1,604	
Nº ERRORES	EM	34	39,53	24,894	4,269	0,169
	control	34	31,59	22,077	3,786	
RR PERSEVERATIVAS	EM	34	26,71	21,901	3,756	0,047**
	control	34	17,88	12,808	2,197	
ERRORES PERSEVERATIVOS	EM	34	22,74	17,814	3,055	0,071
	control	34	16,09	11,389	1,953	
ERRORES NO PERSEVERATIVOS	EM	34	16,82	10,861	1,863	0,628
	control	34	15,50	11,537	1,979	
RR DE NIVEL CONCEPTUAL	EM	34	56,82	15,849	2,718	0,267
	control	34	60,50	10,746	1,843	
Nº CATEGORÍAS	EM	34	4,59	1,861	0,319	0,157

7.- RESULTADOS

COMPLETADAS	control	34	5,15	1,306	0,224	
INTENTOS PARA COMPLETAR 1ª CATEGORÍA	EM	34	18,62	22,585	3,873	0,133
	control	34	12,59	3,661	0,628	
FALLOS PARA MANTENER LA ACTITUD	EM	34	0,88	1,250	0,214	0,330
	control	34	0,62	0,954	0,164	

En ausencia de normalidad en la distribución de algunas puntuaciones del WCST, los resultados se han corroborado con la alternativa no paramétrica, encontrando resultados similares que no cambian las conclusiones.

Con respecto al *BADS*, la puntuación general sigue una distribución normal según la prueba de bondad de ajuste de K-S ($p > 0,05$), tanto en el grupo EM como en el grupo control (ver tabla 7.19). La media de puntuación global del test en EM es 15,24 encontrándose dentro de la normalidad-baja, con una desviación típica de 3,619 que demuestra la homogeneidad. Mientras que la media del grupo control es 18,47 y la desviación típica, 2,339. La media de las puntuaciones y las desviaciones típicas de cada uno de los tests se exponen en la tabla 7.20.

Tabla 7.19. Prueba de bondad de ajuste de la normalidad en el *BADS*.

	EM		CONTROL	
	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)
T. CARTAS CON CAMBIO DE NORMA	2,401	0,000**	2,788	0,000**
T. PROGRAMACIÓN DE UNA ACCIÓN	2,304	0,000**	2,324	0,000**
T. BÚSQUEDA DE LAS LLAVES	0,985	0,287	1,432	0,033**
T. ESTIMACIÓN DEL TIEMPO	1,960	0,001**	1,372	0,046**
T. MAPA DEL ZOO	0,949	0,329	2,210	0,000**
T. 6 ELEMENTOS MODIFICADOS	1,348	0,053	2,093	0,000**
BADS	0,659	0,777	0,808	0,531

Los resultados en el *BADS* a nivel general, muestran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo EM y el grupo control ($t_{(56,471)} = -4,379$; $p < 0,05$; IC (95%): 4,715 – 1,755). Al analizar los rendimientos en los distintos tests que componen esta batería (ver tabla 7.20), se puede observar que existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias del grupo EM y las medias del grupo control en los tests Estimación del tiempo ($t_{(66)} = -2,569$; $p < 0,05$; IC (95%): 0,889 – 0,111), Mapa del zoo ($t_{(66)} = -4,114$; $p < 0,05$; IC (95%): 2,010 – 0,696) y 6 elementos modificados ($t_{(61,453)} = -3,362$; $p < 0,05$; IC (95%): 1,454 – 0,370), teniendo peores rendimientos el grupo EM.

Tabla 7.20. Descriptivos del *BADS*.

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Sig. (bilateral)
T. CARTAS CON CAMBIO DE NORMA	EM	34	3,53	0,748	0,128	0,235
	control	34	3,74	0,666	0,114	
T. PROGRAMACIÓN DE UNA ACCIÓN	EM	34	3,56	0,660	0,113	0,679
	control	34	3,62	0,493	0,085	
T. BÚSQUEDA DE LAS LLAVES	EM	34	2,26	1,214	0,208	0,477
	control	34	2,47	1,161	0,199	
T. ESTIMACIÓN DEL TIEMPO	EM	34	1,50	0,749	0,128	0,012**
	control	34	2,00	0,853	0,146	
T. MAPA DEL ZOO	EM	34	1,91	1,505	0,258	0,000**
	control	34	3,26	1,189	0,204	
T. 6 ELEMENTOS MODIFICADOS	EM	34	2,47	1,261	0,216	0,001**
	control	34	3,38	0,954	0,164	
BADS	EM	34	15,24	3,619	0,621	0,000**
	control	34	18,47	2,339	0,401	

En ausencia de normalidad en la distribución de las puntuaciones de algunos tests del *BADS*, los resultados se han corroborado con la alternativa no paramétrica, encontrando resultados similares que no cambian las conclusiones.

Con respecto a la *Torre de Hanoi*, solo las puntuaciones de algunos de los intentos siguen una distribución normal según la prueba de bondad de ajuste de K-S ($p > 0,05$), tanto en el grupo EM como en el grupo control (ver tabla 7.21). La media de puntuación y la desviación típica de cada uno de los intentos se expone en la tabla 7.23.

Tabla 7.21. Prueba de bondad de ajuste de la normalidad en la *Torre de Hanoi*.

	EM		CONTROL	
	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)
INTENTO 1/Nº movimientos	1,329	0,058	1,768	0,004**
INTENTO 1/tiempo	0,846	0,472	1,048	0,222
INTENTO 2/Nº movimientos	1,217	0,103	1,674	0,007**
INTENTO 2/tiempo	0,537	0,935	1,631	0,010**
INTENTO 3/Nº movimientos	1,193	0,116	1,381	0,044**
INTENTO 3/tiempo	1,213	0,105	0,564	0,908
INTENTO 4/Nº movimientos	1,183	0,122	1,399	0,040**
INTENTO 4/tiempo	1,085	0,189	1,032	0,237
INTENTO 5/Nº movimientos	1,702	0,006**	1,757	0,004**
INTENTO 5/tiempo	1,713	0,006**	1,316	0,063
INTENTO 6/Nº movimientos	1,518	0,020**	1,859	0,002**
INTENTO 6/tiempo	1,353	0,051	1,391	0,042**

Como se puede apreciar en la tabla 7.22, la prueba de la *Torre de Hanoi* no ha sido completada por los 68 sujetos del estudio. 30 de los 34 sujetos del grupo EM han logrado completarla en el primer intento. Mientras que en los restantes intentos lo han logrado 31 de los 34 del grupo EM. Para el grupo control no ha habido problemas con

esta prueba, los 34 sujetos la han completado correctamente en los 6 intentos. El último de los intentos se ha realizado pasados 15 minutos.

Tabla 7.22. Ejecución completada en el primer intento de la *Torre de Hanoi*.

TORRE DE HANOI	EM	CONTROL
PRUEBA COMPLETADA	30 (88,2%)	34 (100%)
PRUEBA NO COMPLETADA	4 (11,8%)	0

Aún así, no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la consecución de la prueba de manera correcta en el primer intento (Corrección por continuidad $(1) = 2,391$; $p > 0,05$).

El análisis de los resultados en la *Torre de Hanoi*, no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo EM y el grupo control respecto al número de movimientos empleados para resolver la tarea en ninguno de los 6 intentos. En cuanto al tiempo de ejecución, solo se han mostrado diferencias estadísticamente significativas en el segundo intento ($t_{(63)} = 2,270$; $p < 0,05$; IC (95%): 2,656 – 41,781) y en el sexto ($t_{(50,886)} = 2,045$; $p < 0,05$; IC (95%): 0,304 – 33,299), siendo más lento el grupo EM que el grupo control (ver tabla 7.23).

Tabla 7.23. Descriptivos de la *Torre de Hanoi*.

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Sig. (bilateral)
INTENTO 1 Nº movimientos	EM	30	18,63	4,468	0,816	0,466
	control	34	17,79	4,644	0,796	
INTENTO 1/tiempo	EM	30	95,27	51,624	9,425	0,087
	control	34	74,65	43,104	7,392	
INTENTO 2 Nº movimientos	EM	31	18,87	4,248	0,763	0,494
	control	34	18,06	5,164	0,886	
INTENTO 2/tiempo	EM	31	78,81	39,535	7,101	0,027**
	control	34	56,59	39,315	6,742	
INTENTO 3	EM	31	18,45	4,249	0,763	0,684

7.- RESULTADOS

Nº movimientos	control	34	18,06	3,490	0,598	
INTENTO 3/tiempo	EM	31	75,42	53,344	9,581	0,058
	control	34	54,94	24,824	4,257	
INTENTO 4 Nº movimientos	EM	31	19,10	5,134	0,922	0,738
	control	34	19,59	6,495	1,114	
INTENTO 4/tiempo	EM	31	67,32	38,977	7,001	0,305
	control	34	57,03	40,993	7,030	
INTENTO 5 Nº movimientos	EM	31	18,13	6,158	1,106	0,305
	control	34	16,85	3,560	0,611	
INTENTO 5/tiempo	EM	31	63,03	48,127	8,644	0,122
	control	34	46,06	39,104	6,706	
INTENTO 6 Nº movimientos	EM	31	18,71	6,133	1,102	0,457
	control	34	17,68	4,977	0,854	
INTENTO 6/tiempo	EM	31	57,42	38,817	6,972	0,046**
	control	34	40,62	25,359	4,349	

En ausencia de normalidad en la distribución de algunas puntuaciones de la *Torre de Hanoi*, los resultados se han corroborado con la alternativa no paramétrica, encontrando resultados similares que no cambian las conclusiones.

En el grupo EM y en el grupo control las puntuaciones en las pruebas de *Fluencia verbal* siguen una distribución normal según la prueba de bondad de ajuste de K-S ($p > 0,05$) (ver tabla 7.24). La media de las puntuaciones y la desviación típica para cada uno de los test se exponen en la tabla 7.25.

Tabla 7.24. Prueba de bondad de ajuste de la normalidad en el *Fluencia verbal*.

	EM		CONTROL	
	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)
PALABRAS P	1,046	0,224	0,641	0,807
ANIMALES	0,609	0,853	0,826	0,503
ACCIONES	0,722	0,674	0,914	0,374

En el análisis del rendimiento en *Fluencia verbal* ha resultado que existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo EM y el grupo control en cuanto al número de palabras que empiezan por P ($t_{(66)} = -4,048$; $p < 0,05$; IC (95%): 6,719 – 2,281), animales ($t_{(66)} = -5,305$; $p < 0,05$; IC (95%): 10,323 – 4,677) y acciones ($t_{(66)} = -4,529$; $p < 0,05$; IC (95%): 8,094 – 3,141), evocadas por los sujetos durante un minuto, siendo menor la fluencia verbal en el grupo EM (ver tabla 7.25).

Tabla 7.25. Descriptivos de la *Fluencia verbal*.

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Sig. (bilateral)
PALABRAS P	EM	34	13,32	4,312	0,739	0,000**
	control	34	17,82	4,840	0,830	
ANIMALES	EM	34	16,82	5,190	0,890	0,000**
	control	34	24,32	6,404	1,098	
ACCIONES	EM	34	14,12	4,885	0,838	0,000**
	control	34	19,74	5,333	0,915	

7.2.- RENDIMIENTO DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA Y VARIABLES CLÍNICAS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

De todas las pruebas del protocolo de exploración neuropsicológica empleado para valorar la función ejecutiva de la muestra, han sido escogidas para hacer un análisis más exhaustivo solo algunas de las puntuaciones, aquellas que se han considerado más relevantes para evaluar la función ejecutiva, justificación que ya se ha comentado en el apartado de 6.5. *Análisis de datos*, del capítulo de Metodología de esta investigación.

7.2.1.- Rendimiento de la función ejecutiva en esclerosis múltiple en comparación con el grupo control

Las variables que se han empleado para evaluar los 11 componentes de la función ejecutiva elegidos para este estudio, siguen una distribución normal según la prueba de bondad de ajuste de K-S ($p > 0,05$), tanto en el grupo EM como en el grupo control, con excepción de las puntuaciones referidas a los tests Cartas con cambio de norma, Mapa del zoo y Estimación del tiempo, todas ellas de la batería *BADS* (ver tabla 7.26). La media de las puntuaciones para cada uno de los test y sus desviaciones típicas se exponen en la tabla 7.27. Los resultados de los análisis de este apartado pueden verse en el anexo 7.

Tabla 7.26. Pruebas de bondad de ajuste de la normalidad en los componentes de la función ejecutiva.

	EM		CONTROL	
	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)	Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. Asintót (bilateral)
BÚSQUEDA DE LAS LLAVES (BADS)	1,097	0,180	0,989	0,282
SEMEJANZAS (WAIS-III)	0,710	0,695	0,911	0,378
MATRICES (WAIS-III)	0,903	0,388	0,756	0,618
DÍGITOS (WAIS-III)	0,720	0,678	0,551	0,922
LETRAS Y NÚMEROS (WAIS-III)	0,690	0,728	1,231	0,097
BÚSQUEDA DE SÍMBOLOS (WAIS-III)	0,682	0,742	0,959	0,316
ERRORES PERSEVERATIVOS (WCST)	0,854	0,459	1,177	0,125
INTERFERENCIA (STROOP)	0,381	0,999	0,462	0,983
CARTAS CON CAMBIO DE NORMA (BADS)	2,210	0,000**	2,687	0,000**
MAPA DEL ZOO (Versión 2) (BADS)	2,697	0,000**	2,931	0,000**
FLUENCIA VERBAL (palabras P)	1,046	0,224	0,641	0,807

FLUENCIA VERBAL (animales)	0,609	0,853	0,826	0,503
FLUENCIA VERBAL (acciones)	0,722	0,674	0,914	0,374
ESTIMACIÓN DEL TIEMPO (BADS)	1,960	0,001**	1,372	0,046**
ARITMÉTICA (WAIS-III)	0,859	0,452	0,750	0,628

En los resultados del análisis intergrupos aparecen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo EM y el grupo control, siendo inferiores los rendimientos del grupo EM en los subtests Matrices ($t_{(66)} = -3,883$; $p < 0,05$; IC (95%): 4,097 – 1,315), Dígitos ($t_{(66)} = -3,012$; $p < 0,05$; IC (95%): 3,521 – 0,714), Letras y números ($t_{(66)} = -4,290$; $p < 0,05$; IC (95%): 4,267 – 1,557), Búsqueda de símbolos ($t_{(66)} = -5,253$; $p < 0,05$; IC (95%): 4,546 – 2,042), Fluencia verbal de palabras que empiezan por P ($t_{(66)} = -4,048$; $p < 0,05$; IC (95%): 6,719 – 2,281), Fluencia verbal de animales ($t_{(66)} = -5,305$; $p < 0,05$; IC (95%): 10,323 – 4,677), Fluencia de acciones ($t_{(66)} = -4,529$; $p < 0,05$; IC (95%): 8,094 – 3,141), Estimación del tiempo ($t_{(66)} = -2,569$; $p < 0,05$; IC (95%): 0,889 – 0,111) y Aritmética ($t_{(66)} = -3,260$; $p < 0,05$; IC (95%): 3,604 – 0,866). Mientras que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el Test de la búsqueda de llaves ($t_{(66)} = -0,108$; $p > 0,05$), Semejanzas ($t_{(66)} = -0,547$; $p > 0,05$), número de errores perseverativos del WCST ($t_{(66)} = 1,833$; $p > 0,05$), Interferencia en el test de *Stroop* ($t_{(58,018)} = -0,302$; $p > 0,05$), Test de cartas con cambio de norma ($t_{(66)} = 0,158$; $p > 0,05$) y segunda versión del Test del mapa del zoo ($t_{(66)} = -0,690$; $p > 0,05$) (ver tabla 7.27).

Tabla 7.27. Descriptivos de los componentes de la función ejecutiva.

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Sig. (bilateral)
BÚSQUEDA DE LAS LLAVES (BADS)	EM	34	10,85	3,304	0,567	0,914
	control	34	10,94	3,420	0,586	
SEMEJANZAS (WAIS-III)	EM	34	10,71	2,758	0,473	0,586
	control	34	11,06	2,558	0,439	
MATRICES (WAIS-III)	EM	34	10,38	2,985	0,512	0,000**

7.- RESULTADOS

	control	34	13,09	2,756	0,473	
DÍGITOS (WAIS-III)	EM	34	10,47	2,936	0,504	0,004**
	control	34	12,59	2,862	0,491	
LETRAS Y NÚMEROS (WAIS-III)	EM	34	11,56	2,946	0,505	0,000**
	control	34	14,47	2,643	0,453	
BÚSQUEDA DE SÍMBOLOS (WAIS-III)	EM	34	8,41	2,618	0,449	0,000**
	control	34	11,71	2,553	0,438	
ERRORES PERSEVERATIV. (WCST)	EM	34	22,74	17,814	3,055	0,071
	control	34	16,09	11,389	1,953	
INTERFERENCIA (STROOP)	EM	34	39,82	9,809	1,682	0,763
	control	34	49,50	10,709	1,837	
CARTAS CON CAMBIO DE NORMA (BADS)	EM	34	0,68	1,273	0,218	0,875
	control	34	0,62	1,758	0,302	
MAPA DEL ZOO (Versión 2) (BADS)	EM	34	7,47	1,022	0,175	0,493
	control	34	7,68	1,408	0,242	
FLUENCIA VERBAL (palabras P)	EM	34	13,32	4,312	0,739	0,000**
	control	34	17,82	4,840	0,830	
FLUENCIA VERBAL (animales)	EM	34	16,82	5,190	0,890	0,000**
	control	34	24,32	6,404	1,098	
FLUENCIA VERBAL (acciones)	EM	34	14,12	4,885	0,838	0,000**
	control	34	19,74	5,333	0,915	
ESTIMACIÓN DEL TIEMPO (BADS)	EM	34	1,50	0,749	0,128	0,012**
	control	34	2,00	0,853	0,146	
ARITMÉTICA (WAIS-III)	EM	34	9,47	3,165	0,543	0,002**
	control	34	11,71	2,444	0,419	

En ausencia de normalidad en la distribución de algunas puntuaciones que representan los componentes de la función ejecutiva, los resultados se han corroborado con la alternativa no paramétrica, encontrando resultados similares que no cambian las conclusiones.

7.2.2.- Rendimiento de la función ejecutiva y curso clínico de la esclerosis múltiple

Al analizar la relación entre el curso clínico de la enfermedad y el rendimiento de la función ejecutiva se ha observado que existen diferencias estadísticamente significativas entre alguno de los grupos de EM y el grupo control en lo que se refiere al rendimiento de algunos de sus componentes. Estas diferencias en el rendimiento se han encontrado en los subtests Matrices ($F_{(2;63)} = 6,196$; $p < 0,05$), Dígitos ($F_{(2;63)} = 3,969$; $p < 0,05$), Letras y números ($F_{(2;63)} = 8,038$; $p < 0,05$), Búsqueda de símbolos ($F_{(2;63)} = 12,027$; $p < 0,05$), número de errores perseverativos ($F_{(2;63)} = 3,316$; $p < 0,05$), Fluencia verbal de palabras que empiezan por P ($F_{(2;63)} = 7,440$; $p < 0,05$), Fluencia verbal de animales ($F_{(2;63)} = 12,881$; $p < 0,05$) Fluencia de acciones ($F_{(2;63)} = 9,742$; $p < 0,05$) y Aritmética ($F_{(2;63)} = 5,058$; $p < 0,05$). Los datos de las medias se han expuestos en la tabla 7.28 (ver anexo 8).

El resultado de las pruebas post hoc de Scheffé ha revelado que no existe ninguna diferencia estadísticamente significativa en el rendimiento de las pruebas de función ejecutiva entre los pacientes de los dos grupos que representan las dos formas de curso clínico más habituales de la EM (RR y PS), pero sin embargo sí muestran diferencias estadísticamente significativas cada uno de estos dos grupos por separado con el grupo control, obteniendo siempre rendimientos más inferiores los dos grupos de EM con respecto al grupo control. Las diferencias estadísticamente significativas que se han encontrado entre el grupo RR y el grupo control son en los subtests Matrices ($p = 0,010$), Dígitos ($p = 0,041$), Letras y números ($p = 0,003$), Búsqueda de símbolos ($p = 0,000 < 0,05$), Fluencia verbal de palabras que empiezan por P ($p = 0,004$), Fluencia verbal de animales ($p = 0,000 < 0,05$), Fluencia de acciones ($p = 0,000 < 0,05$) y Aritmética ($p = 0,010$). Mientras que las diferencias estadísticamente significativas entre el grupo PS y el grupo control se han producido en los subtest Letras y números ($p = 0,021$), Búsqueda de símbolos ($p = 0,008$), número de errores perseverativos ($p = 0,046$), Fluencia verbal de palabras que empiezan por P ($p = 0,044$) y Fluencia verbal de animales ($p = 0,001$).

En el subtest Matrices no existen diferencias estadísticamente significativas entre las dos formas de EM y es importante resaltar que a pesar de tener medias muy parecidas, incluso siendo más pequeña la media del grupo PS (10,60) que la del RR (10,68), el grupo control muestra diferencias estadísticamente significativas con la forma RR ($p = 0,010$), y no con la forma PS ($p = 0,055$), aunque existe una evidente tendencia a que existan. Sin duda, la falta de evidencia estadística se debe a que solo hay 10 casos en el grupo PS, lo que aumenta la variabilidad y disminuye las diferencias con el resto de grupos. De hecho la prueba de subconjuntos de Scheffé demuestra que si se unen en el mismo subconjunto RR y PS, el grupo control presenta diferencias estadísticamente significativas con las dos formas de EM indistintamente con $p < 0,05$.

Tabla 7.28. Componentes de la función ejecutiva y curso clínico de la enfermedad.

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Sig. (bilateral)
BÚSQUEDA DE LAS LLAVES (BADS)	EMPS	10	9,10	3,213	1,016	0,096
	EMRR	22	11,86	3,106	0,662	
	control	34	10,94	3,420	0,586	
SEMEJANZAS (WAIS-III)	EMPS	10	11,50	2,121	0,671	0,673
	EMRR	22	10,68	2,457	0,524	
	control	34	11,06	2,558	0,439	
MATRICES (WAIS-III)	EMPS	10	10,60	2,951	0,933	0,003**
	EMRR	22	10,68	2,818	0,601	
	control	34	13,09	2,756	0,473	
DÍGITOS (WAIS-III)	EMPS	10	10,70	3,529	1,116	0,024**
	EMRR	22	10,55	2,577	0,549	
	control	34	12,59	2,862	0,491	
LETRAS Y NÚMEROS (WAIS-III)	EMPS	10	11,70	3,401	1,075	0,001**
	EMRR	22	11,86	2,416	0,515	
	control	34	14,47	2,643	0,453	
BÚSQUEDA DE SÍMBOLOS (WAIS-III)	EMPS	10	8,70	2,497	0,790	0,000**
	EMRR	22	8,55	2,650	0,565	
	control	34	11,71	2,553	0,438	
ERRORES	EMPS	10	28,30	22,425	7,092	0,043**

7.- RESULTADOS

PERSEVERATIVOS (WCST)	EMRR	22	17,41	10,769	2,296	
	control	34	16,09	11,389	1,953	
INTERFERENCIA (STROOP)	EMPS	10	3,1440	5,45199	1,72407	
	EMRR	22	0,1336	6,47946	1,38142	0,594
CARTAS CON CAMBIO DE NORMA (BADS)	control	34	1,5476	9,22957	1,58286	
	EMPS	10	0,90	1,449	0,458	
MAPA DEL ZOO (Versión 2) (BADS)	EMRR	22	0,41	0,796	0,170	0,672
	control	34	0,62	1,758	0,302	
FLUENCIA VERBAL (palabras P)	EMPS	10	7,10	1,197	0,379	
	EMRR	22	7,77	0,752	0,160	0,320
FLUENCIA VERBAL (animales)	control	34	7,68	1,408	0,242	
	EMPS	10	13,60	3,204	1,013	
FLUENCIA VERBAL (acciones)	EMRR	22	13,41	4,677	0,997	0,001**
	control	34	17,82	4,840	0,830	
ESTIMACIÓN DEL TIEMPO (BADS)	EMPS	10	16,20	4,733	1,497	
	EMRR	22	17,41	5,404	1,152	0,000**
ARITMÉTICA (WAIS-III)	control	34	24,32	6,404	1,098	
	EMPS	10	15,40	5,739	1,815	
ESTIMACIÓN DEL TIEMPO (BADS)	EMRR	22	13,68	4,643	0,990	0,000**
	control	34	19,74	5,333	0,915	
ARITMÉTICA (WAIS-III)	EMPS	10	1,50	0,707	0,224	
	EMRR	22	1,55	0,800	0,171	0,073
ARITMÉTICA (WAIS-III)	control	34	2,00	0,853	0,146	
	EMPS	10	10,50	3,689	1,167	
ARITMÉTICA (WAIS-III)	EMRR	22	9,36	2,592	0,553	0,009**
	control	34	11,71	2,444	0,419	

7.2.3.- Rendimiento de la función ejecutiva y tiempo de evolución de la esclerosis múltiple

Como se puede observar en la tabla 7.29, el tiempo de evolución de la enfermedad (en años) desde el inicio de los primeros síntomas neurológicos de EM se correlaciona solamente con dos de los componentes de la función ejecutiva, la capacidad de abstracción verbal de categorías semánticas y la capacidad de resolución de problemas aritméticos. Los resultados muestran que esta variable clínica mantiene

una correlación positiva moderada con el rendimiento en el subtest Semejanzas y una correlación positiva débil con el rendimiento en el subtest Aritmética, a un nivel de significancia 0,05 (ver anexo 9).

Tabla 7.29. Componentes de la función ejecutiva y tiempo de evolución desde los primeros síntomas de EM.

		TIEMPO DE EVOLUCIÓN
BÚSQUEDA DE LAS LLAVES (BADS)	Correlación de Pearson	-0,049
	Sig. (bilateral)	0,783
	N	34
SEMEJANZAS (WAIS-III)	Correlación de Pearson	0,407*
	Sig. (bilateral)	0,017
	N	34
MATRICES (WAIS-III)	Correlación de Pearson	0,150
	Sig. (bilateral)	0,396
	N	34
DÍGITOS (WAIS-III)	Correlación de Pearson	0,110
	Sig. (bilateral)	0,536
	N	34
LETRAS Y NÚMEROS (WAIS-III)	Correlación de Pearson	0,190
	Sig. (bilateral)	0,281
	N	34
BÚSQUEDA DE SÍMBOLOS (WAIS-III)	Correlación de Pearson	0,115
	Sig. (bilateral)	0,518
	N	34
ERRORES PERSEVERATIVOS (WCST)	Correlación de Pearson	0,255
	Sig. (bilateral)	0,146
	N	34
INTERFERENCIA (STROOP)	Correlación de Pearson	0,026
	Sig. (bilateral)	0,882
	N	34
CARTAS CON CAMBIO DE NORMA (BADS)	Correlación de Pearson	0,001
	Sig. (bilateral)	0,995
	N	34
MAPA DEL ZOO (Versión 2) (BADS)	Correlación de Pearson	0,083
	Sig. (bilateral)	0,642
	N	34
FLUENCIA VERBAL (palabras P)	Correlación de Pearson	0,310
	Sig. (bilateral)	0,074
	N	34
FLUENCIA VERBAL (animales)	Correlación de Pearson	-0,030
	Sig. (bilateral)	0,865
	N	34

FLUENCIA VERBAL (acciones)	Correlación de Pearson	0,086
	Sig. (bilateral)	0,630
	N	34
ESTIMACIÓN DEL TIEMPO (BADS)	Correlación de Pearson	-0,014
	Sig. (bilateral)	0,936
	N	34
ARITMÉTICA (WAIS-III)	Correlación de Pearson	0,346*
	Sig. (bilateral)	0,045
	N	34

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

En ausencia de normalidad en la distribución de algunas puntuaciones que representan los componentes de la función ejecutiva, se han corroborado los resultados de estas correlaciones con la alternativa no paramétrica, encontrando resultados similares que no cambian las conclusiones.

7.2.4.- Rendimiento de la función ejecutiva y número de brotes en esclerosis múltiple

En la tabla 7.30, se han expuesto los datos de correlación entre el número de brotes que han tenido los pacientes con EM desde los primeros síntomas neurológicos de EM y los rendimientos de la función ejecutiva, de los que se puede extraer que no existe ninguna correlación estadísticamente significativa.

En ausencia de normalidad en la distribución de algunas puntuaciones que representan los componentes de la función ejecutiva, los resultados de las correlaciones en el grupo EM se han corroborado con la alternativa no paramétrica, encontrando resultados similares que no cambian las conclusiones.

Por el contrario en el grupo EMRR se han observado dos correlaciones con esta variable clínica: una correlación negativa moderada con el rendimiento en el subtest Dígitos a un nivel de significancia 0,01 y una correlación negativa también moderada con

el rendimiento en el Test de estimación del tiempo a un nivel de significancia 0,05. En el grupo EMPS mientras tanto no se ha observado ninguna correlación significativa entre el número de brotes y los rendimientos de la función ejecutiva (ver tabla 7.30). Los resultados de este apartado pueden verse en el anexo 10.

Tabla 7.30. Componentes de la función ejecutiva y número de brotes en EM.

		EM	EMRR	EMPS
BÚSQUEDA DE LAS LLAVES (BADS)	Correlación	-0,094	-0,351	0,391
	Sig. (bilateral)	0,599	0,110	0,264
	N	34	22	10
SEMEJANZAS (WAIS-III)	Correlación	0,319	0,207	0,332
	Sig. (bilateral)	0,066	0,355	0,348
	N	34	22	10
MATRICES (WAIS-III)	Correlación	0,070	-0,252	0,009
	Sig. (bilateral)	0,696	0,259	0,980
	N	34	22	10
DÍGITOS (WAIS-III)	Correlación	-0,111	- 0,546**	0,178
	Sig. (bilateral)	0,531	0,009	0,622
	N	34	22	10
LETRAS Y NÚMEROS (WAIS-III)	Correlación	0,169	-0,156	0,227
	Sig. (bilateral)	0,341	0,488	0,528
	N	34	22	10
BÚSQUEDA DE SÍMBOLOS (WAIS-III)	Correlación	0,083	-0,228	0,206
	Sig. (bilateral)	0,641	0,307	0,569
	N	34	22	10
ERRORES PERSEVERATIVOS (WCST)	Correlación	0,099	0,254	0,355
	Sig. (bilateral)	0,576	0,254	0,315
	N	34	22	10
INTERFERENCIA (STROOP)	Correlación	0,105	-0,199	0,384
	Sig. (bilateral)	0,555	0,375	0,273
	N	34	22	10
CARTAS CON CAMBIO DE NORMA (BADS)	Correlación	0,023	0,226	0,021
	Sig. (bilateral)	0,895	0,313	0,955
	N	34	22	10
MAPA DEL ZOO (Versión 2) (BADS)	Correlación	0,002	-0,385	0,269
	Sig. (bilateral)	0,992	0,077	0,453
	N	34	22	10
FLUENCIA VERBAL (palabras P)	Correlación	0,142	0,019	0,043
	Sig. (bilateral)	0,423	0,934	0,907
	N	34	22	10
FLUENCIA VERBAL (animales)	Correlación	0,122	-0,215	0,361
	Sig. (bilateral)	0,494	0,336	0,306
	N	34	22	10

FLUENCIA VERBAL (acciones)	Correlación	0,309	0,019	0,518
	Sig. (bilateral)	0,075	0,931	0,125
	N	34	22	10
ESTIMACIÓN DEL TIEMPO (BADS)	Correlación	-0,171	-0,447*	0,286
	Sig. (bilateral)	0,335	0,037	0,423
	N	34	22	10
ARITMÉTICA (WAIS-III)	Correlación	0,206	-0,141	0,480
	Sig. (bilateral)	0,243	0,531	0,160
	N	34	22	10

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**.. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

7.2.5.- Rendimiento de la función ejecutiva y grado de deterioro neurológico en esclerosis múltiple

Como se puede ver en la tabla 7.31, existe una correlación positiva moderada entre la puntuación en la *EDSS* y el número de errores perseverativos del *WCST* a un nivel de significancia 0,05, de forma que a mayor puntuación en la *EDSS* mayor grado de perseveración en el *WCST*. Con el resto de tests y subtests no se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas. Los resultados de este apartado pueden verse en el anexo 11.

Tabla 7.31. Componentes de la función ejecutiva y grado de deterioro neurológico (*EDSS*).

		EDSS
BÚSQUEDA DE LAS LLAVES (BADS)	Correlación de Pearson	-0,336
	Sig. (bilateral)	0,052
	N	34
SEMEJANZAS (WAIS-III)	Correlación de Pearson	0,150
	Sig. (bilateral)	0,398
	N	34
MATRICES (WAIS-III)	Correlación de Pearson	-0,077
	Sig. (bilateral)	0,665
	N	34
DÍGITOS (WAIS-III)	Correlación de Pearson	-0,060
	Sig. (bilateral)	0,736
	N	34

7.- RESULTADOS

LETRAS Y NÚMEROS (WAIS-III)	Correlación de Pearson	-0,028
	Sig. (bilateral)	0,876
	N	34
BÚSQUEDA DE SÍMBOLOS (WAIS-III)	Correlación de Pearson	-0,207
	Sig. (bilateral)	0,239
	N	34
ERRORES PERSEVERATIVOS (WCST)	Correlación de Pearson	0,425*
	Sig. (bilateral)	0,012
	N	34
INTERFERENCIA (STROOP)	Correlación de Pearson	0,178
	Sig. (bilateral)	0,314
	N	34
CARTAS CON CAMBIO DE NORMA (BADS)	Correlación de Pearson	0,259
	Sig. (bilateral)	0,140
	N	34
MAPA DEL ZOO (Versión 2) (BADS)	Correlación de Pearson	-0,126
	Sig. (bilateral)	0,479
	N	34
FLUENCIA VERBAL (palabras P)	Correlación de Pearson	0,055
	Sig. (bilateral)	0,756
	N	34
FLUENCIA VERBAL (animales)	Correlación de Pearson	-0,154
	Sig. (bilateral)	0,385
	N	34
FLUENCIA VERBAL (acciones)	Correlación de Pearson	0,132
	Sig. (bilateral)	0,457
	N	34
ESTIMACIÓN DEL TIEMPO (BADS)	Correlación de Pearson	-0,123
	Sig. (bilateral)	0,487
	N	34
ARITMÉTICA (WAIS-III)	Correlación de Pearson	0,024
	Sig. (bilateral)	0,891
	N	34

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

En ausencia de normalidad en la distribución de algunas puntuaciones que representan los componentes de la función ejecutiva, se han corroborado los resultados de estas correlaciones con la alternativa no paramétrica, encontrando resultados similares que no cambian las conclusiones.

8.- DISCUSIÓN

8.- DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio se han discutido en relación a los resultados de otros estudios de la literatura científica.

Los resultados de las pruebas de rastreo cognitivo, capacidad intelectual y función ejecutiva que se han aplicado en esta investigación, han evidenciado que existe una afectación cognitiva en los pacientes con EM que implica a múltiples funciones de integración cortical. En todas las pruebas administradas los resultados del grupo EM han sido inferiores a los del grupo control, con excepción de los subtests Orientación espacial y Memoria inmediata de las pruebas de rastreo cognitivo, donde los rendimientos han sido idénticos en ambos grupos. Además en 38 de las 83 variables analizadas (45,78%), la diferencia ha sido estadísticamente significativa como se verá a continuación.

Para esta investigación, el *Short Test* ha resultado ser una prueba de screening más sensible que el *MMSE* a la hora de encontrar un deterioro cognitivo a nivel global, ya que ha detectado a un 14,7% de los pacientes con EM, frente a un 2,9% del *MMSE*. Además se ha observado que los pacientes que han presentado deterioro con el *Short Test* han presentado un CI igual o inferior a 82 (en el límite o por debajo de lo normal como se verá más adelante según las categorías diagnósticas del *WAIS-III*), mientras que la presencia de deterioro en el *MMSE* ha sido capaz de detectar solamente el paciente con el CI más bajo de todo el estudio (CI < 60).

La poca sensibilidad del *MMSE* en estos pacientes probablemente sea debida a las diferencias que existen en el perfil de deterioro de esta enfermedad con respecto a la demencia tipo Alzheimer, para la que es más específico y sensible el *MMSE*. No hay que olvidar que Calabrese y Penner (2007) proponen el término “*síndrome de desconexión múltiple*” para referirse a la afectación de más de un área cognitiva en la EM, porque el patrón de deterioro que se da en esta enfermedad es muy diferente al de la demencia subcortical o frontosubcortical, aunque éste se haya venido utilizando

clásicamente para diagnosticar las alteraciones cognitivas en la EM, siendo estas alteraciones menos graves que las producidas en otros procesos demenciales.

No obstante, estos datos son bastante cercanos a los que ya han presentado otros autores como Rao et al., en los que expusieron que menos del 10% de los pacientes presentaría una afectación importante que implicaría a múltiples áreas cognitivas (Rao et al., 1984; Rao et al., 1993b), frente a un 3,7% de Rodríguez et al. (1994). Esta variedad en los porcentajes de deterioro probablemente dependa, además de las pruebas utilizadas para la evaluación cognitiva como ya se ha comentado con anterioridad, de las características de los sujetos con EM que participan en estos estudios.

Al comparar los rendimientos de los pacientes con EM y los sujetos control en las pruebas de rastreo cognitivo, con el *MMSE* no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, ni a nivel global ni respecto a cada una de sus áreas cognitivas, exceptuando en lenguaje y praxis constructiva, en el que el rendimiento sí ha sido significativamente inferior en el grupo EM. En los estudios de De Castro et al. (2002), Drake et al. (2002), Janculjak et al. (2002) y Kurlat et al. (2005), sí se han encontrado rendimientos significativamente inferiores en los pacientes con EM con respecto al grupo control, aunque no han sido resultados relevantes clínicamente ya que la media de la puntuación global obtenida para el grupo EM en todos estos estudios ha sido mayor del punto de corte establecido para la demencia (Folstein et al., 1975).

Sin embargo, en esta investigación la media de la puntuación global del *Short Test* sí ha sido significativamente inferior en los pacientes con EM con respecto a los sujetos control, y sobre todo en las pruebas de atención, cálculo y abstracción, tres pruebas implicadas en los procesos de función ejecutiva, objeto de este estudio.

En el análisis de los rendimientos entre el grupo EM y el grupo control, el *Short Test* también ha demostrado mayor sensibilidad que el *MMSE* para detectar deterioro cognitivo global y además déficits ejecutivos en pacientes con EM, pero aunque es un test que ha intentado superar las carencias del *MMSE*, se ha olvidado de los déficits en

lenguaje, importantes a la hora de hacer una valoración global del estado cognitivo del paciente, y para los que sí es sensible el *MMSE*. Por lo que como pruebas de screening para un primer y general acercamiento, la utilización de los dos tests de forma complementaria puede ser útil para tener una idea global del funcionamiento cognitivo de los pacientes con EM.

Para profundizar en las características de los déficits neuropsicológicos, es necesario hacer una evaluación más exhaustiva que proporcione datos sobre los procesos intelectuales en la EM, sabiendo la importancia que tienen éstos sobre un amplio abanico de funciones cognitivas. Como se puede observar en los resultados de esta investigación, un 20,59% de los pacientes ha presentado unos CI < 85. Dado que 85 es una cifra que marca el límite de la normalidad, puede haber un 11,79% de estos pacientes cuyo funcionamiento intelectual podría ser normal o no (dependiendo de cuales fueran sus capacidades previas) y aunque a este porcentaje de pacientes también hay que tenerlos en cuenta y no restarles importancia, a la hora de sacar datos estadísticos sobre el porcentaje de deterioro en EM, parece más seguro tomar como referencia los valores de las categorías diagnósticas de las escalas de Wechsler (1999a), es decir CI claramente inferiores a la normalidad (CI < 80) entre los que se encuentra un 8,8% de los pacientes con EM evaluados en este estudio. Dentro de este grupo, un 5,88% ha presentado unos CI compatibles con una deficiencia intelectual (CI < 70), lo que evidencia unos CI claramente incompatibles con sus niveles de actividad diaria y de estudios. De esto se puede deducir la existencia de un deterioro en las capacidades intelectuales de estos pacientes, ya que aunque se desconocen sus niveles premórbidos anteriores a la enfermedad, se puede estimar sin lugar a dudas, que en estos casos han sido superiores a los encontrados en la evaluación.

En el estudio de Sanz de la Torre y Pérez-Ríos (2000) realizado a una paciente de EMPP también se observó una disfunción cognitiva media, con un nivel premórbido estimado superior al actual. Los estudios longitudinales muestran un déficit intelectual leve durante el curso de la enfermedad (Ivnik, 1978), aspecto apoyado también por Rao (1986).

Según los resultados obtenidos, el CIV de los pacientes con EM es significativamente más bajo que el CIM, situación que no ocurre con el grupo control, en el cual ambos CI son muy similares. Esto coincide con lo que Rao (1986) postuló, que los pacientes con EM tienen un funcionamiento intelectual general más bajo en escalas manipulativas respecto a escalas verbales, que se hace progresivo en el curso de la enfermedad. Se coincide con Rao (1986) en que este trastorno se vincula a la alteración en el funcionamiento sensitivo-motor, aunque se puede añadir que posiblemente también se deba a un enlentecimiento mental, entre otras causas, dado que hay una prueba de atención y velocidad de procesamiento de la información en la que la alteración en la motricidad fina no interviene, como es el caso de la prueba Búsqueda de símbolos del *WAIS-III*, y sin embargo también se ha dado un enlentecimiento significativo con respecto al grupo control, como se comentará más adelante.

A pesar de que el grupo EM ha mostrado como media un CI normal, tanto en las áreas verbales como manipulativas, han resultado rendimientos significativamente más bajos que los del grupo control, coincidiendo así con los resultados de Rao et al. (1991a).

Dentro del CIV de los pacientes con EM, la comprensión verbal en general ha sido normal y adecuada para la edad y nivel educacional correspondiente a las características de estos pacientes, sobre todo en lo que respecta a la capacidad de abstracción verbal de categorías semánticas y conocimientos de cultura general, pero sin embargo el rendimiento ha sido significativamente más bajo de lo esperado en cuanto a las habilidades de comprensión, y expresión y fluidez verbal. Por el contrario, en la memoria de trabajo se ha observado un rendimiento normal pero también significativamente por debajo de lo esperado tomando como referencia al grupo control.

Dentro del CIM, los procesos intelectuales relacionados con la organización perceptiva en términos generales, han sido significativamente inferiores en los pacientes con EM respecto a los sujetos control. Un análisis más detallado de estas capacidades

específica que en praxis visuoes constructiva la capacidad sí ha sido adecuada para la edad y nivel educativo de estos pacientes, pero el rendimiento ha sido significativamente más bajo de lo esperado en cuanto a las capacidades de razonamiento no fluido, atención a los detalles e integración visuomotora. Un enlentecimiento en el procesamiento de la información a nivel general, tanto de pensamiento como de velocidad motora, ha acentuado el bajo rendimiento en las capacidades manipulativas de los pacientes con EM.

En base a estos datos se puede afirmar que los pacientes con EM tienen afectado el funcionamiento intelectual general, con un cierto mantenimiento de la capacidad de comprensión verbal, a pesar de dar resultados de normalidad en las pruebas neuropsicológicas. Esto puede influir en un amplio abanico de funciones cognitivas como ya se ha expuesto anteriormente, pero a su vez una alteración intelectual puede ser consecuencia de un trastorno en la función ejecutiva, en la memoria de trabajo, en la memoria (sin llegar a tener amnesia), en la ordenación temporal de acontecimientos o de una secuencia (tanto verbal como motora), por una reducción de la fluidez verbal y no verbal, por un defecto en la programación motora, y por una alteración del comportamiento (Gómez-Beldarraín, 2005).

Esto no es de extrañar teniendo en cuenta que todas las actividades que realizamos en nuestro día a día requieren de la participación de las funciones ejecutivas, y sabiendo que la inteligencia es la capacidad de resolver situaciones novedosas de una manera adaptativa, se puede deducir una relación entre las funciones ejecutivas y el CI (Duncan, 1995).

Las pruebas específicas de función ejecutiva que se han utilizado para este estudio cuentan con una larga trayectoria de pruebas psicométricas, y han sido utilizadas en múltiples estudios para valorar el constructo función ejecutiva. Pero aún así, se sabe que es prácticamente imposible encontrar un test que valore las funciones ejecutivas exclusivamente y con todos sus componentes, ya que este concepto engloba una compleja red de funciones y procesos cognitivos (García-Molina et al., 2007), por lo

que lejos de encontrar una congruencia en los resultados, se pretende analizar como son los rendimientos en cada una de las pruebas (las clásicas y las nuevas de validez ecológica).

El *TMT* es una de las pruebas más utilizadas para valorar la función ejecutiva, incluida en EM, como así lo demuestra el estudio de Andreu-Catalá (2008). Evidentemente los rendimientos con respecto al grupo control han sido significativamente peores, dado que el objetivo de esta prueba para este estudio era evaluar el tiempo de ejecución en la realización de la tarea correctamente, tiempo que no es de extrañar sea superior dado los problemas sensitivo-motores de la población con EM. En general, a la vista de los resultados se puede deducir que el *TMT* es una prueba que presenta problemas de validez para evaluar el deterioro ejecutivo en este tipo de pacientes, o por lo menos su uso debería ser opcional para aquellos casos en los que los problemas sensitivo-motores no fueran un síntoma presente en el paciente. Kurlat et al. (2005) también utilizaron el *TMT (forma B)* en su estudio, pero para evitar la influencia de los problemas sensitivo-motores, restaron el tiempo empleado en la *forma A* al tiempo empleado en la *forma B*.

Lo mismo ocurre con el subtest Clave de números (*WAIS-III*), muy utilizado para evaluar la velocidad de proceso en general, y utilizado también en algunos estudios de EM (Arango-Lasprilla et al., 2007) junto con el *SDMT (versión escrita)* (Nieto, Sánchez, Barroso, Olivares, & Hernández, 2008), pero poco apropiados para este tipo de sujetos. En términos generales, y debido a los problemas motrices de la EM parece conveniente emplear pruebas que dependan poco de las habilidades motoras o bien utilizar sistemas de rastreo de respuesta para que realmente se pueda valorar la función cognoscitiva en lugar de la motórica.

En el *Stroop*, a pesar de encontrar resultados significativamente inferiores con respecto al grupo control en la velocidad de lectura de palabras, identificación de colores e identificación de colores con interferencia de la lectura de palabras, no se han

encontrado dificultades en la prueba de interferencia para valorar el control, resistencia a la interferencia de estímulos externos e inhibición.

Respecto a un enlentecimiento en la lectura de las tres primeras pruebas, se han encontrado estudios con los que se coincide (Foong et al., 1997) y otros con los que existen discrepancias (Santiago et al., 2006). No obstante, en este último estudio la muestra fue con pacientes RR con deterioro neurológico leve, lo que puede influir en unos mejores resultados de los mismos. Mientras que en la ejecución en la prueba de interferencia, los resultados han sido similares entre pacientes y sujetos control, coincidiendo así con los del presente estudio (Arango-Lasprilla et al., 2007; Nieto et al., 2008).

En el estudio de Penner et al. (2003) para ver la influencia de las lesiones frontales y parietales sobre la prueba de interferencia de *Stroop* se observó que los pacientes en los que predominaba la desmielinización del área frontal derecha más que el área parietal izquierda, tenían una respuesta enlentecida en el *Stroop*, mientras que en los que tenían una predominancia de lesiones parietales izquierdas, la interferencia en el *Stroop* era reducida, por lo que estos autores sugieren que aunque se asume que la interconexión alterada entre estructuras frontoparietales y subcorticales provoca déficits cognitivos específicos en esta enfermedad, las aproximaciones estructurales no han permitido aclarar definitivamente los mecanismos subyacentes al deterioro cognitivo en EM, lo que lleva a fijarse más en aproximaciones funcionales.

El rendimiento en el *WCST* a nivel general con respecto al grupo control, ha sido inferior en todas las puntuaciones, aunque de forma significativa solo en el número de respuestas perseverativas. El número de categorías completadas ha resultado muy similar para ambos grupos, con aproximadamente 5 categorías completadas.

Estos resultados están en consonancia con estudios anteriores como el de Nieto et al. (2008), donde no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles en las variables que analizaron, número de aciertos y categorías

completadas (4,60). Al igual que en el estudio de Santiago et al. (2006), en cuanto a número de categorías completadas (3), respuestas correctas y ensayos para completar la primera categoría. En lo que sí discreparon estos dos estudios con este trabajo, fue en el número de respuestas perseverativas, pudiendo influir el hecho de que en ambos estudios las muestras que utilizaron fueron pacientes con un curso RR y deterioro neurológico leve.

Los estudios de Arango-Lasprilla et al. (2007) y Rao (2000) también obtuvieron rendimientos significativamente más bajos en el grupo EM con respecto al grupo control en número de respuestas perseverativas, pero el estudio de Arango-Lasprilla et al. (2007) difiere con el presente estudio en el número de respuestas correctas y categorías completadas, en el que también obtuvieron rendimientos significativamente inferiores respecto al grupo control.

El rendimiento en el *BADS* a nivel global ha sido normal-bajo, pero hay que precisar que no todas las pruebas han tenido un bajo rendimiento. Los rendimientos inferiores de manera significativa con respecto al grupo control han sido en las pruebas de mayor complejidad (Mapa del zoo y 6 elementos modificados) y en la de Estimación de tiempo, a diferencia de Cartas con cambio de norma, Programación de una acción y Búsqueda de las llaves, donde no ha habido diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Los tests de mayor complejidad y estructuración exigen la intervención de más aspectos de la función ejecutiva (planificación, organización de la información, búsqueda de estrategias, atención, memoria de trabajo, razonamiento, secuenciación, procesos alternantes, flexibilidad cognitiva, resistencia a la interferencia de estímulos externos, monitorización, estimación de tiempo y persistencia en la actividad hasta la consecución de metas), mientras que los otros tests del *BADS* necesitan solo de algunas de estas capacidades.

El hecho de encontrar en este test ciertos deterioros pero muy evidentes, que no se reflejan ni en el *Stroop* ni en el *WCST*, hace pensar en lo postulado por Eslinger y Damasio (1985), que afirmaban que algunas de las pruebas más utilizadas para evaluar

el funcionamiento ejecutivo como el *WCST*, el *Stroop* o el *TMT* pueden ser desempeñadas con normalidad por algunos pacientes con obvios deterioros del funcionamiento ejecutivo, pero sin embargo pueden ser incapaces de desarrollar AVD donde es necesaria la iniciativa (Shallice et al., 1991), la monitorización y el uso de información para adecuar su conducta (Burgess et al., 1990). Para hacer una valoración ecológica del funcionamiento ejecutivo que pueda interferir en la vida diaria de pacientes con lesión cerebral, el *BADS* es específico, además de ser útil para discriminar si esta alteración es general o específica de un tipo de trastorno ejecutivo. Los modelos teóricos en los que se basa este test ya se han expuesto en el apartado 6.3.3.4.- *Evaluación conductual del síndrome disejecutivo (BADS)*, del capítulo 6 de este trabajo.

La *Torre de Hanoi* es una tarea también de cierta complejidad, en la que se exige planificación y memoria prospectiva para planificar, abstracción, secuenciación y flexibilidad cognitiva, y como los resultados del estudio han mostrado, no todos los pacientes con EM han conseguido realizarla correctamente. A pesar de esto, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con EM y el grupo control en cuanto al número de sujetos que han conseguido resolver eficazmente la *Torre de Hanoi*.

Respecto a la ejecución de esta prueba, se ha partido de la hipótesis de que a medida que se incrementaran los ensayos se produciría una mejoría en la capacidad de resolución de la tarea con una disminución en el número de movimientos, pero no ha sido así ni en el grupo EM ni en el grupo control, que ambos han mantenido el número de movimientos muy constante a lo largo de todos los intentos. Esto puede ser debido a que el número de movimientos que han empleado ha estado muy cerca del número correcto de movimientos mínimos. Donde si ha habido mejoría es en el tiempo de resolución que ha ido disminuyendo significativamente en ambos grupos.

Durante los 6 intentos de la *Torre de Hanoi* tampoco ha habido diferencias estadísticamente significativas intergrupales en cuanto al número de movimientos

utilizados para la resolución de la tarea, ni en el tiempo empleado en la misma, con excepción de un aumento del tiempo en la resolución de los intentos 2 y 6.

En el estudio de Foong et al. (1997) encontraron resultados similares al aplicar la *Torre de Londres*. Aunque el grupo EM resultó ser significativamente más lento que el grupo control, no hubo diferencias significativas en cuanto a la dificultad para resolver la tarea.

En cambio Arnett et al. (1994) y Beatty y Monson (1994) sí observaron dificultades en la realización de la *Torre de Hanoi*. Arango-Lasprilla et al. (2007) también observaron un aumento significativo del número de movimientos para resolver la *Torre de Londres* en los pacientes con EM respecto al grupo control.

Basándose en lo expuesto por Tirapu-Ustarroz et al. (2008b), las funciones ejecutivas no son una entidad simple, sino la combinación de múltiples capacidades cognitivas. “*Tal complejidad hace necesario parcelar este constructo en unidades manejables. Esta parcelación (que no simplificación) hace posible el estudio y el análisis de la compleja relación existente entre el funcionamiento ejecutivo y la conducta*” (p. 749). Aunque los factores resultantes de los diferentes análisis factoriales publicados hasta la actualidad, viene determinado por la forma en que cada autor ha definido el constructo función ejecutiva en función del modelo teórico utilizado, hay ciertos componentes sólidos y constantes que se repiten (Tirapu-Ustarroz et al., 2008a), y que este estudio ha querido analizar de una forma minuciosa para determinar cuáles están afectados en la EM.

Uno de los componentes analizados en este estudio ha sido la capacidad de planificación y búsqueda de estrategias para la solución de problemas de manera eficaz, mediante el test Búsqueda de las llaves (*BADS*). Los rendimientos del grupo EM han resultado similares a los de los sujetos control, coincidiendo así con los resultados del estudio de Foong et al. (1997), en los que la capacidad de planificación aparecía relativamente preservada según la *Torre de Londres*. Si se hubiera considerado la

ejecución en la *Torre de Hanoi* en el presente estudio, el resultado hubiera seguido siendo el mismo. En cambio si se hubiera utilizado cualquiera de los otros tests del *BADS* que también implican planificación y búsqueda de estrategias para la solución de problemas de manera eficaz como es el Mapa del zoo o los 6 elementos modificados, se hubiera encontrado un rendimiento diferente, significativamente inferior en el grupo EM con respecto al grupo control, debido a que son tareas más complejas que necesitan de más recursos ejecutivos, como ya se ha expuesto anteriormente.

Respecto a la capacidad de abstracción verbal de categorías semánticas de los pacientes con EM, los rendimientos no difieren significativamente con los del grupo control.

En ocasiones se utilizan pruebas de refranes y metáforas para valorar la capacidad de abstracción verbal. Renom y Sastre-Garriga (2006) sugieren dificultades en el manejo del lenguaje ambiguo, metafórico e inferido, lo que podría estar debido a un déficit en la función ejecutiva.

Landete y Casanova (2001) consideran que un correcto funcionamiento de las funciones ejecutivas exige de capacidades como el razonamiento abstracto y conceptual. Algo que en este estudio se ha visto afectado con un rendimiento en el subtest Matrices (*WAIS-III*) significativamente inferior con respecto al grupo control. Este resultado muestra discrepancias con el resultado del *WCST* a pesar de evaluar también razonamiento abstracto utilizando estímulos visuales. El motivo puede ser debido a que esta prueba está influida además por otros procesos cognitivos, por lo que parece más conveniente para el objetivo de este estudio utilizar el subtest Matrices.

Estos resultados son coincidentes con los estudios de Amato et al. (1995), Arango-Lasprilla et al. (2007) y Beatty et al. (1995) en el cual las personas con EM mostraron un rendimiento inferior en tareas de razonamiento abstracto/conceptual con respecto a personas sanas. Algo en lo que también coincide el estudio de Foong et al. (1997) y en el que además utilizaron la prueba de Matrices.

Respecto a la velocidad para procesar la información, en los pacientes con EM se produce una lentitud motora y cognitiva, por lo que es importante separar estos dos aspectos a la hora de diagnosticar los déficits en esta función y utilizar pruebas donde no interfieran los problemas de motricidad fina a la hora de la evaluación.

La velocidad de procesamiento de la información (bradipsiquia) no es solo la velocidad de respuesta hacia un estímulo auditivo o visual sino que es una conducta algo más compleja (Arnett et al., 2007). El procesamiento de la información consta del proceso de reconocimiento de símbolos, considerado como automático, y del proceso de toma de decisiones, considerado como un proceso controlado (Janculjak et al., 2002).

En este estudio se ha valorado solo la velocidad de procesamiento de la información automática, dando como resultados un enlentecimiento mental significativo en los pacientes con EM. Además del subtest Búsqueda de símbolos (*WAIS-III*), los rendimientos en las tres pruebas de velocidad del *Stroop*, refuerzan la idea de este enlentecimiento en este tipo de pacientes.

El subtest Clave de números (*WAIS-III*) también muestra un enlentecimiento significativo en el procesamiento de la información, al igual que en los estudios de Arango-Lasprilla et al. (2007) y Krupp et al (1994), pero dado que hay una implicación motora, resultan más válidos los resultados de las otras 4 pruebas.

Estudios como el de Arango-Lasprilla et al. (2007), DeLuca et al. (1993) y Diamond et al. (1997), demuestran que los pacientes con EM son más lentos en el procesamiento de la información con respecto a los sujetos sanos. De hecho Janculjak et al. (2002) a partir de los resultados de su estudio sugieren que el mayor déficit cognitivo en EM debido a la desmielinización, es la lentitud en el procesamiento de la información.

De los estudios de Grigsby et al. (1994) y Rao et al. (1991a) se extrae que el enlentecimiento generalizado en el procesamiento de la información en pacientes con EM es consecuencia de diferencias en el tiempo de decisión y no a diferencias en tiempo de reacción. De estos estudios se concluye también que el ejecutivo central (componente de la memoria de trabajo ubicado en el lóbulo frontal) podría estar alterado en estos pacientes y esto provocaría una disminución de la velocidad para procesar la información.

Para Janculjak et al. (2002) esta lentitud afecta principalmente al procesamiento de la información automática, relacionado con la atención focalizada y la memoria explícita (reconocimiento de símbolos), y no a la controlada, dando como posible explicación que en la toma de decisiones consciente, las proyecciones intracorticales que están implicadas son más cortas que las proyecciones implicadas en el procesamiento automático, con lo que son menos propensos a sufrir desmielinización. Su función de integración hace también que estén probablemente menos afectadas.

El enlentecimiento mental influye de forma secundaria en otras funciones cognitivas porque estos pacientes necesitan más tiempo para comprender las instrucciones o pensar en las respuestas correctas, lo que en la evaluación neuropsicológica con pruebas cronometradas puede reflejar alteraciones de las funciones cognitivas cuando realmente es bradipsiquia (Arnett et al., 2007). Esto tiene importantes implicaciones para la evaluación a la hora de sacar conclusiones sobre los déficits (Arango-Lasprilla et al., 2007), motivo por el cual en este estudio se ha intentado no coger pruebas que lleven tiempo.

La atención influye visiblemente en la capacidad de procesamiento de la información (Roselló, 1997), de hecho Arnett y Forn (2007) consideran que *“la velocidad del procesamiento de la información y la atención son dos funciones relacionadas y muy difíciles de evaluar de forma separada, ya que se requiere un perfecto funcionamiento del sistema atencional para poder realizar operaciones cognitivas de forma rápida y eficaz”* (p. 167). Por este motivo, en este estudio se han

evaluado de forma conjunta las dos funciones mediante el subtest búsqueda de símbolos (*WAIS-III*).

La atención se encuentra afectada por la EM entre el 12-25% de los pacientes (Rao et al., 1991a), pero el deterioro se da de manera específica en algunos aspectos de la atención (Paul et al., 1998; Pelosi et al., 1997; Plohmann et al., 1998), así como se producen distintos niveles de gravedad en la alteración del procesamiento atencional (Penner et al., 2003).

Los estudios indican alteraciones en la atención sostenida (de Sonnevile et al., 2002; Jansen et al., 1994; Klonoff et al., 1991; McCarthy et al., 2005; Sanz de la Torre et al., 2000), dividida (de Sonnevile et al., 2002; McCarthy et al., 2005; Sanz de la Torre et al., 2000) y focalizada (de Sonnevile et al., 2002; Sanz de la Torre et al., 2000). Esta última se reflejaba en presencia de distractores y objetivos irrelevantes, ya que los pacientes con EM son más susceptibles a la distracción, lo que deteriora su velocidad de procesamiento de la información. Mientras, García-Ogueta (2001) refiere que lo que produce la lentitud de procesamiento que compromete la atención dividida es la fatiga por la ejecución cognitiva.

En el estudio de De Sonnevile et al. (2002) se han encontrado diferencias en precisión, aunque no tan importantes y menos generalizadas que las de velocidad, entre personas sanas y los pacientes con EM, siendo estos menos precisos. Mientras que en el estudio de McCarthy et al. (2005) los pacientes con EM han resultado más lentos y menos precisos que los del grupo control en tareas de atención dividida y sostenida.

En el estudio realizado por Staffen et al. (2002), en el que se combinan tests neuropsicológicos con imágenes por RM, se han encontrado diferentes modelos de activación cerebral entre pacientes con EM y personas sanas a la hora de realizar tareas de atención sostenida, lo que indica la capacidad adaptativa del sistema neuronal y la plasticidad del cerebro en las fases iniciales de la EM para preservar sus funciones.

La memoria de trabajo, descartada según algunos modelos del constructo función ejecutiva, está presente en muchas de las tareas ejecutivas por lo que para este estudio se ha considerado como un componente más.

Los rendimientos en memoria de trabajo del presente estudio, son significativamente inferiores en el grupo EM con relación al grupo control, tanto por el subtest Dígitos como por el de Letras y números (*WAIS-III*). Estos resultados coinciden con los trabajos de Arango-Lasprilla et al. (2007), De Castro et al. (2002), Landete y Casanova (2001) y Porcel et al. (1998).

Dentro del subtest Dígitos se ha analizado por separado el rendimiento en la prueba de dígitos directos y la de dígitos inversos, ya que la primera tarea requiere el mantenimiento de la información durante un corto período de tiempo (atención sostenida), mientras que la segunda requiere además del mantenimiento de la información, la manipulación de la misma (memoria de trabajo). Los resultados han indicado un bajo rendimiento en los pacientes con EM en ambas pruebas.

En el trabajo de Porcel et al. (1998) también se hizo esta diferenciación entre dígitos directos e inversos por separado, pero las alteraciones solo las encontraron en dígitos inversos. Por el contrario Kurlat et al. (2005), encontraron una alteración leve en dígitos directos pero no en inversos.

Grigsby et al. (1994), Rao et al. (1993a) y Ruchkin et al. (1994) también confirman que la memoria de trabajo es más susceptible en esta enfermedad aunque no está claro que componentes se encuentran afectados, pudiendo deberse a un mal funcionamiento del bucle fonológico (Litvan et al., 1988; Rao et al., 1993a), o a un mal funcionamiento del ejecutivo central (D'Espósito et al., 1996).

En el estudio de Sperling (2001), las lesiones en la sustancia blanca provocadas por la EM se centraban en las áreas frontales y parietales. La carga lesional en estas áreas estaba fuertemente asociada con el desarrollo en tareas que requerían de atención

sostenida y memoria verbal de trabajo. Esta asociación fue consistente durante los 4 años que duró el estudio, lo que sugería que el daño en las redes subcorticales frontoparietales podría subyacer al modelo de alteración neuropsicológica que se da en muchos de los pacientes con EM.

Sandroni et al. (1992) relacionaba la fatiga con la lentificación en las pruebas de memoria, mientras que otros autores han demostrado que el deterioro cognitivo es independiente de la fatiga. Demaree et al. (1999) sugieren que los déficits en la memoria de trabajo podrían ser debidos a la velocidad de procesamiento, que en pacientes con EM es más lenta (DeLuca et al., 1993; Diamond et al., 1997; Landete et al., 2001), y no a la precisión en el desarrollo de tareas (Demaree et al., 1999).

Ron et al. (1991) postulan que los problemas de memoria podrían ser secundarios a la disfunción atencional. Dada la relación que se ha visto entre el grado de atrofia del cuerpo calloso cuando hay desmielinización, y la atención y la resolución de problemas. Landete y Casanova (2001) sugieren la hipótesis de que las conexiones interhemisféricas influyen en estas funciones. Sin embargo Demaree et al. (1999) sugieren que los déficits en la memoria de trabajo en pacientes con EM son debido a una alteración en la velocidad de procesamiento, y no a la precisión en el desarrollo de tareas. Mientras, Kahn et al. (1975) y Riege (1982) han asociado las quejas de memoria con los síntomas de alteración depresiva.

Como se ha visto, a la memoria de trabajo va muy unida también la atención. En el estudio de Penner et al. (2003) correlacionaron el grado de alteración cognitiva en pacientes con EM con la activación cerebral funcional, pero focalizando en aspectos de la atención frecuentemente alterados en la EM, como son el tono de alerta, la incompatibilidad (atención selectiva) y la memoria de trabajo, donde intervienen las funciones de atención selectiva y la memoria. Los pacientes con leve alteración en estas funciones, mostraron un incremento y una activación cerebral adicional de áreas que no estaban en sujetos normales, principalmente áreas de los córtex frontal y parietal posterior. Sin embargo en pacientes con EM grave, no se encontró activación cerebral

adicional en las estructuras prefrontales, y la activación del córtex premotor era como la de los sujetos sanos. A partir de estos resultados, los autores han sugerido que los mecanismos de compensación en los pacientes con EM tratan de conseguir la integración funcional de las áreas de asociación frontal y parietal, y la extensión de la compensación depende de la capacidad del cerebro para acceder a las estructuras cerebrales adicionales. El agotamiento de esta capacidad, puede convertir la alteración cognitiva en grave.

Respecto a la capacidad de flexibilidad cognitiva, en este estudio no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el rendimiento del grupo EM y el rendimiento del grupo control, siempre que se considere el número de errores perseverativos del *WCST*. Sin embargo, si se tiene en cuenta el número de respuestas perseverativas sí se hubiera encontrado una baja capacidad de flexibilidad cognitiva en estos pacientes, coincidiendo así con los resultados de Arango-Lasprilla et al. (2007). Rao et al. (1991a) también llegaron a esta conclusión en sus estudios, afirmando que las alteraciones en función ejecutiva se caracterizan especialmente por una baja flexibilidad cognitiva.

En la prueba de Interferencia (*Stroop*) y en el test de Cartas con cambio de norma (*BADS*) no se han encontrado problemas por falta de control, resistencia a la interferencia de estímulos externos e inhibición en los pacientes con EM. El resultado de la prueba de interferencia (*Stroop*) es coincidente con los resultados de Arango-Lasprilla et al. (2007).

Respecto a la capacidad de monitorización, los pacientes con EM han obtenido resultados muy similares a los del grupo control con el test de Mapa del zoo (*BADS*).

Sin embargo la fluidez verbal se ha visto significativamente afectada en el grupo EM, tanto en el aspecto fonológico y semántico, como en la capacidad para evocar palabras que designan una acción, en comparación con el grupo control.

Los resultados en la TFV_F y TFV_S son coincidentes con los de Drake et al. (2002), Foong et al. (1997), Friend et al. (1999), Kurlat et al. (2005) y Rao et al. (1991a), sin embargo Arango-Lasprilla et al. (2007) aunque han encontrado un rendimiento inferior en los pacientes con EM con respecto al grupo control en la TFV_F , éste no ha sido significativo.

Respecto a la capacidad de estimación, evaluada con el test Estimación de tiempo (*BADS*), se ha encontrado en los pacientes con EM un rendimiento significativamente inferior con respecto al grupo control.

Así como la capacidad de resolución de problemas aritméticos también se ha visto significativamente afectada en los pacientes con EM. Este resultado no es de extrañar teniendo en cuenta que esta función ejecutiva, además del proceso de resolución de problemas (comprensión del problema, manejo de las condiciones del mismo, desarrollo de una estrategia de solución y comparación de los resultados obtenidos con las condiciones del problema para comprobar si la respuesta es correcta o no) (Ardila, 2005), necesita de memoria de trabajo para operar con los números, y esta capacidad como se ha expuesto con anterioridad esta significativamente afectada en los pacientes con EM, al igual que también al ser una prueba cronometrada necesita una cierta velocidad de procesamiento, alterada también en los pacientes de esta investigación.

En vista de los resultados del presente estudio, se puede inferir que los pacientes con EM presentan algunos déficits de función ejecutiva, coincidiendo así con otros trabajos (Arnett et al., 2007; Foong et al., 1997; Foong et al., 2000), lo que implica la incapacidad o dificultad para iniciar y llevar a cabo patrones de conducta dirigidos a una meta (Arnett et al., 1994; Beatty et al., 1994). Según Rao et al. (1991a) un 19% de esta población sufre alteraciones en la función ejecutiva. Sin embargo, se coincide con Foong et al. (1997) en que no todos los componentes de la función ejecutiva están afectados de la misma forma, lo cual sugiere la implicación de factores como la

progresión, la alteración neuropatológica subyacente y su localización (Arango-Lasprilla et al., 2007).

Respecto a la influencia de las variables clínicas de la enfermedad, este estudio ha intentado encontrar diferencias entre las distintas formas evolutivas, por el tiempo de evolución, por el número de brotes sufridos desde la aparición de la enfermedad y por el grado de deterioro neurológico que provoca la EM.

Respecto al curso clínico, para Fischer et al. (1994) el grado de deterioro cognitivo relacionado con la EM es independiente de esta variable, lo mismo que para Rao et al. (1989a) no parece existir una correlación significativa entre la función cognitiva y el curso de la enfermedad.

Sin embargo hay estudios que han demostrado que el subtipo clínico influye en la alteración cognitiva, siendo más grave en los pacientes con un curso progresivo crónico que los que tienen la forma RR (Beatty, 1996; de Sonneville et al., 2002; Feinstein et al., 1992; Grossman et al., 1994; Heaton et al., 1985; Kraus et al., 2005; Rao et al., 1991a), sin que parezcan existir diferencias significativas en el patrón de afectación entre las formas PS y PP (de Sonneville et al., 2002; Kraus et al., 2005). Huijbregts et al. (2004) y Zakzanis (2000) incluso afirman que existen diferentes perfiles cognitivos según el curso clínico de la enfermedad.

El presente estudio ha revelado que no existen diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento ejecutivo de los pacientes con EM en cuanto a tener un curso clínico RR o PS. Sin embargo, algunas capacidades de los pacientes con EM sí muestran rendimientos significativamente inferiores con respecto al grupo control, dependiendo del curso clínico que tengan. Es decir, los pacientes con EMRR tienen un rendimiento significativamente inferior en razonamiento abstracto visual, memoria de trabajo, atención y velocidad de procesamiento de la información, fluencia verbal y resolución de problemas aritméticos, con respecto al grupo control. Mientras que los pacientes con EMPS tienen un rendimiento significativamente inferior en memoria de

trabajo (según el subtest Letras y números), atención y velocidad de procesamiento, flexibilidad cognitiva, y fluencia verbal fonológica y semántica, con respecto al grupo control. Hay que destacar, que no han salido diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control en razonamiento abstracto visual debido a que el grupo PS es pequeño, pero existía una clara tendencia a que las hubiera.

Los déficits ejecutivos encontrados en el estudio de Santiago et al. (2006) con EMRR y deterioro neurológico leve, se refieren a un enlentecimiento en la capacidad para procesar la información. Mientras que los del estudio de Nieto et al. (2008) se refieren también a un enlentecimiento generalizado, y a déficits de atención y memoria de trabajo.

Los déficits ejecutivos encontrados en el estudio de Andreu-Català et al. (2008) con EMPS, se refieren a una afectación de tipo subcortical, caracterizada por dificultades en atención-concentración, fluidez verbal, memoria de trabajo, razonamiento abstracto y enlentecimiento en la adquisición y procesamiento de la información. Estos autores sugieren que estas alteraciones son mayores en los pacientes PS que en los RR, dado que las han encontrado en casi todos los pacientes argumentando como posible motivo la bradifrenia.

Si se analiza cada uno de los componentes de la función ejecutiva por separado según el curso clínico de los pacientes con EM, se puede comparar el tipo de rendimientos encontrados en relación a las pruebas utilizadas en los diferentes estudios.

Respecto a la capacidad de atención y velocidad de procesamiento de la información existen investigaciones donde se ha encontrado solo una débil correlación entre el tiempo de reacción y el curso clínico de la enfermedad (Janculjak et al., 2002).

Los resultados del presente estudio han demostrado que en la capacidad de atención y velocidad para procesar la información aparece un significativo enlentecimiento en ambas formas evolutivas, siendo ligeramente más lentos los

pacientes RR que los PS. Por el contrario, en el estudio de De Sonneville et al. (2002) aunque todos los subtipos de EM también estaban afectados, los pacientes RR resultaron algo más rápidos, argumentando que quizás se deba a que se caracterizan por una edad más joven y llevan menos tiempo con la enfermedad con respecto a la forma progresiva. En este estudio donde sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos con EM estos autores, fue en tareas de atención focalizada, resultando que los pacientes con la forma RR son menos precisos que los de la forma progresiva.

Santiago et al. (2006), en su estudio con EMRR y deterioro neurológico leve, no hallaron enlentecimiento con las tres pruebas del *Stroop* en los pacientes, aunque sí con el *PASAT*. No hay que olvidar que en el *PASAT* intervienen conjuntamente otros procesos cognitivos que pueden estar involucrados en la EM. En el trabajo de Nieto et al. (2008), con el mismo tipo de muestra que Santiago et al., (2006), hallaron también un enlentecimiento con el *PASAT*, pero además con el *SDMT*, tanto en la versión oral como escrita, y con *Tareas de tiempo de reacción simple* y con *Interferencia del PC-Vienna System* (Schuhfried, 1992).

Respecto a la memoria de trabajo, los resultados del estudio de Foong et al. (2000) con EMPS y EMPP, confirmaron una afectación de esta capacidad según el subtest Dígitos. En el presente estudio se ha llegado a la misma conclusión con el rendimiento de los pacientes con EMPS en el subtest Letras y números (*WAIS-III*) pero no con el subtest Dígitos, donde los resultados de estos pacientes han sido más bajos que los del grupo control pero no de manera significativa.

Huijbregts et al. (2004) encontraron una alteración en la memoria de trabajo en los pacientes con EMRR con las pruebas *WLG*, *10/36 SPART* y *SDMT*, coincidiendo así con los resultados de este trabajo, mientras que Santiago et al. (2006), utilizando las pruebas de dígitos, no han hallado diferencias de rendimiento entre pacientes con esta misma forma evolutiva y deterioro neurológico leve, ni en la tarea de dígitos directos ni inversos. Sin embargo, Nieto et al. (2008) con una muestra de las mismas características

que las de Santiago et al., sí encontraron alterada la memoria de trabajo, pero solo con la prueba de dígitos inversos.

Lo mismo ha ocurrido en cuanto al grado de perseveración, tampoco ha habido diferencias entre los pacientes con curso RR y deterioro neurológico leve, con respecto al grupo control, tanto en el estudio de Nieto et al. (2008) como en el de Santiago et al. (2006), coincidiendo así con los resultados de la presente investigación, aunque no obstante en sus trabajos han utilizado el número de respuestas perseverativas en lugar del número de errores perseverativos.

En cuanto a los rendimientos en fluidez verbal (fonológica y semántica), se coincide con Friend et al. (1999), en que no hay diferencias significativas entre la forma PS y RR, pero no con Huijbregts et al. (2004), quienes sí encontraron un peor rendimiento en los pacientes RR con respecto a los pacientes con formas progresivas. En los estudios de Nieto et al. (2008) y Santiago et al. (2006), los resultados fueron totalmente diferentes, no se hallaron diferencias significativas en la evocación de palabras, ni para la categoría fonológica de palabras que empiezan por *p*, ni para la categoría semántica de animales, en pacientes con curso clínico RR y deterioro neurológico leve con respecto al grupo control, a diferencia del presente estudio en el que sí hubo diferencias de este subgrupo con relación a los controles. Sin embargo, sí se coincide con los resultados de Andreu-Català et al. (2008) en su estudio con EMPS, en el que sí encontraron alteraciones en la fluidez verbal.

Según los estudios de Arnett et al. (1997) y Mahler (1992), los pacientes con formas progresivas tienen más dificultades en la resolución de problemas que los pacientes con la forma RR. Respecto a la resolución de problemas aritméticos, Sanz de la Torre y Pérez Ríos (2000) utilizaron el subtest Aritmética (*WAIS*), para valorar esta capacidad en una paciente con EMPP y encontraron una alteración de grado moderado. Según el test de Luria la paciente reflejaba una comprensión de la estructura numérica adecuada, pero con errores en la ejecución de operaciones aritméticas de dificultad media, significativos para el nivel premórbido estimado de la paciente. En cambio

Santiago et al. (2006) no hallaron dificultades de cálculo en el grupo EMRR con deterioro neurológico leve con respecto al grupo control, con el subtest de Aritmética (*WAIS-III*), discrepando así con los resultados obtenidos por este mismo subgrupo en el presente estudio.

En lo referente al tiempo de evolución que llevan los pacientes con la enfermedad desde el inicio de los primeros síntomas de EM, según los resultados de este estudio, esta variable correlaciona solamente con dos de los componentes de la función ejecutiva, la capacidad de abstracción verbal de categorías semánticas y la capacidad de cálculo, y de una forma positiva, es decir, cuanto más tiempo lleven los pacientes con la EM mejores son sus capacidades de abstracción verbal y resolución de problemas aritméticos. Como posible explicación a estos resultados, inesperados en un primer momento, no hay que olvidar la capacidad de reorganización cortical en estos pacientes, lo que implica un aumento de las áreas compensatorias para intentar mantener la capacidad funcional normal en presencia de una pérdida neuronal/axonal irreversible (Filippi et al., 2003). Al llevar más tiempo con la enfermedad también puede influir la mejora de ciertos factores psicológicos como el afrontamiento de la enfermedad, la ansiedad, la depresión, etc., factores que una vez superados pueden optimizar el rendimiento cognitivo en estos pacientes.

Respecto a otros estudios, la correlación entre el deterioro cognitivo evaluado mediante tests neuropsicológicos, y la duración de la enfermedad es leve (Beatty et al., 1990; Rao et al., 1991a). Para Fischer et al. (1994) el grado de deterioro cognitivo relacionado con la EM es independiente de la duración de la enfermedad. Y Foong et al. (2000) señalan que entre los rendimientos obtenidos en los tests neuropsicológicos y la duración de la enfermedad no existe una correlación significativa. Por el contrario, en los trabajos de De Sonneville et al. (2002) y Janculjak et al. (2002) sí han encontrado una correlación entre el tiempo de evolución y la velocidad de procesamiento de la información, lo mismo que Andreu-Català et al. (2008) en su estudio con EMPS, en el que sobre todo encontraron una correlación positiva entre los déficits cognitivos y la fase progresiva de la enfermedad.

En cuanto al número de brotes, el estudio ha confirmado que no existe ningún tipo de correlación entre esta variable clínica y el rendimiento ejecutivo en EM. Sin embargo, al analizar el número de brotes en la forma evolutiva RR sí se han encontrado dos correlaciones negativas moderadas: en memoria de trabajo (con el subtest Dígitos del *WAIS-III*) y en la capacidad de estimación (*BADS*), es decir que al aumentar el número de brotes, disminuye la capacidad de memoria de trabajo y de estimación. Por el contrario, en el grupo PS no se ha encontrado ninguna correlación respecto a esta variable como cabría esperar, ya que en esta forma evolutiva se sigue produciendo deterioro sin la existencia de brotes, lo que impide establecer correlaciones con esta variable.

Los resultados respecto al deterioro neurológico solo han demostrado una correlación positiva moderada entre todos los componentes de la función ejecutiva y la EM, resultando que cuanto mayor es el deterioro neurológico evaluado con la *EDSS*, mayor es el grado de perseveración en estos pacientes.

Estos resultados coinciden con lo encontrado en otros estudios previos. En el trabajo de Fischer et al. (1994), el grado de deterioro cognitivo relacionado con la EM es independiente del grado de deterioro neurológico. Para Rao et al. (1991a) y Ruggieri et al. (2003) no parece existir una correlación significativa entre la alteración cognitiva y el deterioro neurológico medido con la *EDSS*. Y según Anderson (1994) y Beatty (1996), las alteraciones cognitivas en pacientes con EM no tienden a correlacionar con la intensidad de los síntomas físicos, sino con la localización y extensión de las lesiones en estructuras implicadas en procesos cognitivos. No obstante en algunos estudios como el de De Sonneville et al. (2002), la velocidad de procesamiento aparece relacionada con la puntuación en la *EDSS*.

Para finalizar y como recapitulación de toda la información expuesta en este trabajo, se puede afirmar con este estudio que en la EM existen alteraciones neuropsicológicas que implican a múltiples funciones de integración cortical, entre las

que también se encuentra la función ejecutiva, objetivo principal de este estudio. Aunque esta verificación actualmente es incuestionable, los distintos trabajos de investigación que existen hasta ahora, presentan puntos de vista contradictorios en relación a la frecuencia y características de estas alteraciones neuropsicológicas. Esto posiblemente sea debido a la dificultad que plantea la evaluación del funcionamiento cerebral, ya que son muchos, diferentes y no equivalentes los procedimientos utilizados para evaluar las mismas funciones cognitivas (la mayoría de las pruebas neuropsicológicas son breves y restrictivas), además de la utilización de muestras de pacientes pequeñas y ampliamente heterogéneas respecto a sus características clínicas (años de evolución, grado de disfunción, número de brotes y curso clínico). Todo esto hace difícil la comparación e interpretación de los resultados, impidiendo establecer una correlación entre los hallazgos neuropsicológicos y los mecanismos subyacentes al declive cognitivo, y más cuando estos todavía no están claros en la EM. No hay que olvidar tampoco, que en la EM las alteraciones son menos graves que en otras enfermedades que cursan con deterioro cognitivo, por lo que puede ser que el deterioro pase inadvertido y que muchos rendimientos se encuentren aparentemente dentro de la normalidad.

Los resultados de este estudio han conseguido determinar el tipo de déficits ejecutivos que se producen en la EM, pero sin embargo no han podido diferenciar de una manera significativa entre las distintas variables clínicas asociadas a la enfermedad (curso clínico, duración, número de brotes y deterioro neurológico). En general, los estudios publicados hasta la fecha no parecen aclarar la existencia de una correlación entre el deterioro cognitivo y estas variables clínicas, pero tampoco son independientes de la afectación cognitiva en la EM. Lo que sí parece estar claro es que el patrón de deterioro cognitivo y ejecutivo en estos pacientes, no es uniforme y depende mucho de unas personas a otras. Actualmente se cree que los factores que parecen estar más relacionados con la intensidad y características de los déficits neuropsicológicos son las alteraciones anatomopatológicas que predominan en las lesiones, y su número y localización (Ryan et al., 1996) en estructuras específicas que están implicadas en procesos cognitivos determinados (Anderson, 1994; Beatty, 1996).

El objetivo de la exploración neuropsicológica en investigación es aumentar el conocimiento sobre las características que definen el perfil neuropsicológico de los pacientes con EM, y dado que hay importantes limitaciones para llegar a un consenso con las investigaciones realizadas hasta la fecha, la mayoría estudios transversales, hay que destacar la importancia de los estudios longitudinales en enfermedades degenerativas como la EM, más bien escasos hasta ahora. Este tipo de estudios son la mejor manera de percibir los cambios en la situación cognitiva dentro de los mismos pacientes con respecto a sus capacidades previas, incluso cuando las EM sean de reciente diagnóstico. Sería interesante aplicar esto a esta investigación, volviendo a reevaluar a los pacientes pasados unos años y ampliando el tamaño de la muestra para corroborar estos mismos resultados de ahora, sobre todo en lo que respecta a la influencia de las variables clínicas asociadas a esta enfermedad sobre los déficits ejecutivos, donde ha habido subtipos clínicos que no han podido ser analizados bien.

Esto mismo también sería interesante aplicarlo a la clínica, donde no solo es importante hacer un estudio exhaustivo de la situación cognitiva del paciente con instrumentos de evaluación que combinen la eficacia diagnóstica, la utilidad clínica y la brevedad en la medida de lo posible, además es conveniente para conocer el estado real y exacto del paciente con EM, y la evolución del mismo durante el tratamiento de la enfermedad, hacer una exploración neuropsicológica completa al inicio del diagnóstico que sirva como línea base para conocer sus capacidades cognitivas. De esta manera se podría comparar con futuras evaluaciones y detectar así alteraciones tempranas en las funciones cognitivas superiores del paciente a medida que la enfermedad avanza, aunque los rendimientos se sitúen dentro de los parámetros de normalidad o no se detecten los déficits en las pruebas de neuroimagen.

Con este estudio, se ha intentado aumentar el conocimiento sobre las alteraciones neuropsicológicas de los pacientes afectados de EM con el fin de optimizar la eficacia de los tratamientos. Acertar con una buena intervención clínica, individualizada, a partir de las limitaciones de los pacientes y dirigida a restablecer o en

su defecto a compensar las funciones dañadas, y preservar del deterioro a aquellas que se mantienen, puede ser muy positivo para el paciente sí al mismo tiempo y en colaboración con otros profesionales, se consigue una generalización de los logros de la intervención neuropsicológica al resto de actividades de la vida cotidiana, ya que así se mejora su estado emocional, social y laboral. Si se consigue mejorar la calidad de vida de estos pacientes, con ello también se mejora la de sus familiares.

9.- CONCLUSIONES

9.- CONCLUSIONES

A partir de los resultados extraídos y discutidos para el estudio de la función ejecutiva en la EM se pueden derivar las siguientes conclusiones:

1.- Los resultados de esta investigación han puesto de manifiesto que los pacientes con EM presentan rendimientos más bajos que los sujetos control en la totalidad de las pruebas neuropsicológicas administradas (test de rastreo cognitivo, inteligencia y función ejecutiva), con excepción de los subtests Orientación espacial y Memoria inmediata, donde los rendimientos son idénticos en ambos grupos. Además en el 45,78% de las variables analizadas la diferencia es estadísticamente significativa, lo que evidencia que existe una afectación cognitiva que implica a múltiples funciones de integración cortical.

2.- El 2,9% de los pacientes con EM evaluados con el *MMSE* presentan deterioro cognitivo global frente al 14,7% del *Short Test*, por lo que el *Short Test* es más sensible que el *MMSE* para detectar una afectación cognitiva a nivel global en la EM.

3.- Los pacientes con EM evaluados con el *MMSE* no presentan diferencias estadísticamente significativas con respecto a los sujetos control a nivel global, solo en el área de lenguaje y praxis constructiva, mientras que en la evaluación con el *Short Test* sí presentan rendimientos inferiores significativamente a nivel global y más concretamente en lo que respecta a los procesos de función ejecutiva (atención, cálculo y abstracción), por lo que ambos tests se pueden utilizar de forma complementaria.

4.- El 8,8% de los pacientes con EM evaluados con el *WAIS-III* presentan un CI inferior a 80, es decir por debajo de la normalidad.

5.- Los pacientes con EM tienen un funcionamiento intelectual general significativamente más bajo en las escalas manipulativas que en las escalas verbales, posiblemente por las alteraciones sensitivo-motoras y la bradipsiquia, entre otras causas.

6.- Los pacientes con EM a nivel general, tienen rendimientos normales pero significativamente inferiores a los de los sujetos control en las capacidades de organización perceptiva, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento de la información, mientras que la capacidad de comprensión verbal es también inferior pero no de manera significativa. Esto deja en evidencia que a pesar de encontrar rendimientos dentro de la normalidad en el *WAIS-III*, los pacientes con EM presentan una alteración en el funcionamiento intelectual general, que afecta tanto a las capacidades verbales como a las capacidades manipulativas.

7.- Según el test que se utilice en la evaluación neuropsicológica habrá discrepancias sobre si existe o no alteración en la función ejecutiva, ya que no existe ninguna tarea exclusiva de función frontal, que abarque todo lo que se supone forma parte del constructo función ejecutiva y que a su vez tenga validez ecológica. Esto implica que no todos los componentes de esta función están afectados por igual.

8.- Los pacientes con EM presentan rendimientos significativamente más bajos que los sujetos control en los componentes de función ejecutiva referidos a razonamiento abstracto visual; memoria de trabajo; atención y velocidad de procesamiento de la información; fluencia verbal; estimación; y resolución de problemas aritméticos. Mientras que en planificación y búsqueda de estrategias para la solución de problemas de manera eficaz; abstracción verbal de categorías semánticas; flexibilidad cognitiva; control, resistencia a la interferencia de estímulos externos e inhibición; y monitorización, mantienen rendimientos similares a los de los sujetos control.

9.- Los rendimientos ejecutivos entre los pacientes con las dos formas evolutivas más habituales de EM (RR y PS) no difieren entre sí, pero sin embargo los pacientes con EMRR sí muestran rendimientos significativamente inferiores con respecto a los sujetos control en razonamiento abstracto visual, memoria de trabajo, atención y velocidad de procesamiento de la información, fluencia verbal y resolución de

problemas aritméticos. Mientras que los pacientes con EMPS tienen rendimientos significativamente inferiores en memoria de trabajo, atención y velocidad de procesamiento, flexibilidad cognitiva y fluencia verbal (fonológica y semántica), con respecto a los sujetos control.

10.- El tiempo de evolución que llevan los pacientes con la enfermedad mantiene una moderada correlación positiva con la capacidad de abstracción de categorías semánticas y una débil correlación positiva con la capacidad de resolución de problemas aritméticos, es decir cuanto mayor es el tiempo de la enfermedad, mejor es la capacidad de abstracción de categorías semánticas y la capacidad de resolución de problemas aritméticos en los pacientes.

11.- Los rendimientos de la función ejecutiva no están relacionados con el número de brotes en la EM en general.

12.- En los pacientes con EMRR existe una moderada correlación negativa con la memoria de trabajo y la capacidad de estimación, es decir cuanto mayor es el número de brotes de EM, peor es la capacidad de memoria de trabajo y de estimación en los pacientes.

13.- Sin embargo no existe ninguna correlación entre el rendimiento de la función ejecutiva y el número de brotes sufridos en pacientes con EMPS.

14.- El deterioro neurológico en EM mantiene una moderada correlación positiva con el grado de perseveración, es decir cuanto mayor es el deterioro neurológico, mayor es el grado de perseveración en los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

El sistema de cita bibliográfica se ha realizado mediante el programa Reference Manager 11.

Trastornos mentales orgánicos. (2001). Obtenido en http://www.biopsicologia.net/fichas/page_5423.html .

Achiron, A. & Barak, Y. (2003). Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 74, 443-446.

Acker, M. B. (1990). A review of the ecological validity of neuropsychological test. In K.D.Tupper & K. D. Cicerone (Eds.), *The Neuropsychology of every day life: assesment and basic competences* (Boston: Kluver Academic Publisers.

Adinoff, B., Devous, M. D., Best, S., George, M. S., Alexander, D., & Payne, K. (1999). SPECT following intravenous procaine in cocaine addiction. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 877, 807-810.

Aladro, Y., Alemany, M. J., Conde, M. A., & Araña, V. (2004). Prevalencia e incidencia de la esclerosis múltiple en España. Obtenido en http://ww2.ttmed.com/sinsecc.cfm?http://ww2.ttmed.com/esclerosis_multiple/articulos.cfm?ID_Dis=178&ID_cou=20&ID_dis=178&ID_cou=20 .

Aladro, Y., Alemany, M. J., Pérez-Vieitez, M. C., & et al. (2005). Prevalencia e incidencia de esclerosis múltiple en la ciudad de Las Palmas, Islas Canarias, España. *Neuroepidemiología*, 24, 70-75.

Alderman, N., Burgess, P. W., Knight, C., & Henman, C. (2003). Ecological validity of a simplified version of the multiple errands shopping test. *J Int Neuropsychol Soc.*, 9, 31-44.

Alexander, L. (1951). New concept of critical steps in course of chronic debilitating neurologic disease in evaluation of therapeutic response; a longitudinal study of multiple sclerosis by quantitative evaluation of neurologic involvement and disability. *AMA.Arch.Neurol.Psychiatry*, 66, 253-271.

Allegri, R. F. & Harris, P. (2001). La corteza prefrontal en los mecanismos atencionales y la memoria. *Rev.Neurol.*, 32, 449-453.

Allison, R. S. & Millar, J. H. (1954). Prevalence of disseminated sclerosis in Northern Ireland. *Ulster Med J*, 23, 1-27.

Amato, M. P., Goretti, B., Ghezzi, A., Lori, S., Zipoli, V., Portaccio, E. et al. (2008). Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology*, 70, 1891-1897.

Amato, M. P., Ponziani, G., & Amaducci, L. (1999). Cognitive impairment in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.Suppl*, 50, 465-468.

Amato, M. P., Ponziani, G., Pracucci, G., Bracco, L., Siracusa, G., & Amaducci, L. (1995). Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch.Neurol.*, 52, 168-172.

Amato, M. P., Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch.Neurol.*, 58, 1602-1606.

Amato, M. P., Portaccio, E., & Zipoli, V. (2006). Are there protective treatments for cognitive decline in MS? *J.Neurol.Sci.*, 245, 183-186.

American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (4th ed.) (DSM-IV)*. Washington DC: American Psychiatric Association (Trad. español: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, publicado en Masson, S.A., 1995).

Anderson, R. M. (1994). Multiple Sclerosis. In G.Goldstein & A.E.Puente (Eds.), *Practitioner's guide to clinical neuropsychology* (pp. 278-284). New York: Plenum Press.

Anderson, V., Northan, E., Hendy, J., & Wrennall, J. (2001). *Developmental Neuropsychology: A Clinical Approach*. New York: Psychology Press.

Andersson, P. B., Waubant, E., Gee, L., & Goodkin, D. E. (1999). Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability. *Arch.Neurol.*, 56, 1138-1142.

Andreu-Català, M., Pascual-Lozano, A. M., Bueno-Cayo, A., Boscà-Blasco, I., Coret-Ferrer, F., & Casanova-Estruch, B. (2008). Afectación de las funciones cognitivas en la esclerosis múltiple secundaria progresiva. *Rev Neurol*, 46, 664-666.

Antigüedad, A. R. & Mendíbe, M. M. (2001). Epidemiología de la esclerosis múltiple en Vizcaya. In J.Matías-Guiu & O.Fernández (Eds.), *Epidemiología de la esclerosis múltiple en España* (pp. 121-125). Barcelona: Prous Science.

Arango-Lasprilla, J. C., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. (2007). El perfil neuropsicológico en la esclerosis múltiple. *Psicothema*, *19*, 1-6.

Arango-Lasprilla, J. C., Rogers, H., Lengenfelder, J., DeLuca, J., Moreno, S., & Lopera, F. (2006). Cortical and subcortical diseases: do true neuropsychological differences exist? *Arch.Clin Neuropsychol*, *21*, 29-40.

Arbizu-Urdiain, T., Martínez-Yelamos, A., & Casado-Ruiz, V. (2002). Escalas de deterioro, discapacidad y minusvalía en la esclerosis múltiple. *Rev.Neurol.*, *35*, 1081-1093.

Archibald, C. J. & Fisk, J. D. (2000). Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *22*, 686-701.

Ardila, A. (2005). La evaluación de los síndromes neuropsicológicos. In M.V.Perea & A.Ardila (Eds.), *Síndromes neuropsicológicos* (pp. 223-250). Salamanca: Armarú Ediciones.

Arendt, T., Bigl, V., Arendt, A., & Tennstedt, A. (1983). Loss of neurons in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease, paralysis agitans and Korsakoff's Disease. *Acta Neuropathol.(Berl)*, *61*, 101-108.

Arkin, H., Sherman, I. C., & Weinberg, S. L. (1950). Tetraethylammonium chloride in the treatment of multiple sclerosis. *AMA.Arch.Neurol.Psychiatry*, *64*, 536-545.

Arnett, P. (2001). Neuropsicología en Esclerosis Múltiple. *Cuadernos de Esclerosis Múltiple*.

Arnett, P. (2003). Neuropsychological presentation and treatment of demyelinating disorders. In P.Halligan, U.Kischka, & J.Marshall (Eds.), *Handbook of clinical neuropsychology* (pp. 528-543). Oxford, U.K.: Oxford University Press.

Arnett, P. & Forn, C. (2007). Evaluación Neuropsicológica en la esclerosis múltiple. *Rev.Neurol.*, *44*, 166-172.

Arnett, P. A., Higginson, C. I., Voss, W. D., Randolph, J. J., & Grandey, A. A. (2002). Relationship between coping, cognitive dysfunction and depression in multiple sclerosis. *Clin.Neuropsychol.*, *16*, 341-355.

Arnett, P. A., Higginson, C. I., Voss, W. D., Wright, B., Bender, W. I., Wurst, J. M. et al. (1999). Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology*, *13*, 434-446.

Arnett, P. A., Rao, S. M., Bernardin, L., Grafman, J., Yetkin, F. Z., & Lobeck, L. (1994). Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, *44*, 420-425.

Arnett, P. A., Rao, S. M., Grafman, J., Bernardin, L., Luchetta, T., Binder, J. R. et al. (1997). Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. *Neuropsychology*, *11*, 535-544.

Arnold, D. L. (1999). Magnetic resonance spectroscopy: imaging axonal damage in MS. *J.Neuroimmunol.*, *98*, 2-6.

Atkinson, R. C. & Shiffrin, R. M. (1971). The control of short-term memory. *Sci.Am.*, *225*, 82-90.

Axelrod, B. N., Goldman, R. S., Heaton, R. K., Curtiss, G., Thompson, L. L., Chelune, G. J. et al. (1996). Discriminability of the Wisconsin Card Sorting Test using the standardization sample. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *18*, 338-342.

Axelrod, B. N., Henry, R. R., & Woodward, J. L. (1992). Analysis of an abbreviated form of the Wisconsin Card Sorting Test. *Clin Neuropsychol*, *6*, 16-26.

Aymerich, M., Guillamon, I., Perkal, H., Nos, C., Porcel, J., Berra, S. et al. (2006). Adaptación al español del cuestionario específico MSQOL-54 para pacientes con esclerosis múltiple. *Neurologia*, *21*, 181-187.

Baddeley, A., Della, S. S., Papagno, C., & Spinnler, H. (1997). Dual-task performance in dysexecutive and nondysexecutive patients with a frontal lesion. *Neuropsychology*, *11*, 187-194.

Baddeley, A. & Wilson, B. (1988). Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome. *Brain Cogn*, *7*, 212-230.

Baddeley, A. D. (1986). *Working memory*. Oxford: Clarendon Press.

Baddeley, A. D. (1992). Memory theory and memory therapy. In B.A.Wilson & N.Moffat (Eds.), *Clinical management of memory problems* (Londres: Chapman and May.

Baddeley, A. D. (1997). *Human memory. Theory and practice*. London: Taylor and Francis.

Baddeley, A. D. & Della Sala, S. (1998). Working memory and executive control. In A.C.Roberts, T.W.Robbins, & L.Weiskrantz (Eds.), *The frontal cortex: executive and cognitive functions* (New York: Oxford University Press.

Baddeley, A. D. & Hitch, G. J. (1994). Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*, 8, 484-493.

Baddeley, A. D. & Hitch, G. J. (1974). *Working memory*. New York: Academic Press.

Baddeley, A. D. & Hitch, G. J. (2000). Development of working memory: should the Pascual-Leone and the Baddeley and Hitch models be merged? *J.Exp.Child Psychol.*, 77, 128-137.

Bagert, B., Camplair, P., & Bourdette, D. (2002). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management. *CNS.Drugs*, 16, 445-455.

Bakshi, R., Shaikh, Z. A., Miletich, R. S., Czarnecki, D., Dmochowski, J., Henschel, K. et al. (2000). Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult.Scler.*, 6, 181-185.

Barak, Y. & Achiron, A. (2002). Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *Eur.Neurol.*, 47, 11-14.

Barak, Y., Gabbay, U., Gilad, R., & et al. (1999). Neuropsychiatric assesment as a secondary outcome measure in a multiple sclerosis IVIg trial. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 3, 31-34.

Barak, Y., Gabbay, U., Gilad, R., Sarova-Pinhas, I., & Achiron, A. (1999). Neuropsychiatric assessment as a secondary outcome measure in a multiple sclerosis intravenous immunoglobulin (IVIg) trial. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 3, 31-34.

Barberger-Gateau, P., Chaslerie, A., Dartigues, J. F., Commenges, D., Gagnon, M., & Salamon, R. (1992). Health measures correlates in a French elderly community population: the PAQUID study. *J.Gerontol.*, 47, S88-S95.

Barceló, F. & Rubia, F. J. (1998). Non-frontal P3b-like activity evoked by the Wisconsin Card Sorting Test. *NeuroReport*, 9, 747-751.

Barceló, F. & Santomé-Calleja, A. (2000). Revisión crítica del test de clasificación de cartas de Wisconsin como indicador de disfunción prefrontal. *Rev.Neurol.*, 30, 855-864.

Barceló, F., Sanz, M., Molina, V., & Rubia, F. J. (1997). The Wisconsin Card Sorting Test and the assessment of frontal function: a validation study with event-related potentials. *Neuropsychologia*, 35, 399-408.

Barkhof, F., Filippi, M., Miller, D. H., Scheltens, P., Campi, A., Polman, C. H. et al. (1997). Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*, 120 (Pt 11), 2059-2069.

Barncord, S. W. & Wanlass, R. L. (2001). The symbol trail making test: test development and utility as a measure of cognitive impairment. *Appl.Neuropsychol*, 8, 99-103.

Barona, A., Reynolds, C. R., & Chastain, R. (1984). A demographically based index of pre-morbid intelligence for the WAIS-R. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 52, 885-887.

Barroso, J., Nieto, A., Olivares, T., Wollmann, T., & Hernandez, M. A. (2000). Evaluación Neuropsicológica en la esclerosis múltiple. *Rev.Neurol.*, 30, 985-988.

Bas, F. & Andrés, V. (1994). *Terapia cognitivo-conductual de la depresión: Un manual de tratamiento*. Madrid: Fundación Universidad-Empresa.

Basso, M. R., Beason-Hazen, S., Lynn, J., Rammohan, K., & Bornstein, R. A. (1996). Screening for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch.Neurol.*, 53, 980-984.

Baxter, D. M. & Warrington, E. K. (1985). Category specific phonological dysgraphia. *Neuropsychologia*, 23, 653-666.

Baztán, J. J., González, J. L., & del Ser, T. (1994). Escalas de actividades de la vida diaria. In T.del Ser & J. Peña-Casanova (Eds.), *Evaluación Neuropsicológica y funcional de la demencia* (pp. 179-200). Barcelona: Prous Science.

Beatty, W. W. (1993). Memory and "frontal lobe" dysfunction in multiple sclerosis. *J.Neurol.Sci.*, 115 Suppl, S38-S41.

Beatty, W. W. (1996). Multiple Sclerosis. In R.L.Adams, A.O.Parsons, J.L.Culbertson, & S.J.Nixon (Eds.), *Neuropsychology for clinical practise* (pp. 225-242). Washington: American Psychological Association.

Beatty, W. W. & Goodkin, D. E. (1990). Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis. An evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Arch.Neurol.*, *47*, 297-301.

Beatty, W. W., Goodkin, D. E., Beatty, P. A., & Monson, N. (1989). Frontal lobe dysfunction and memory impairment in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Brain Cogn*, *11*, 73-86.

Beatty, W. W., Goodkin, D. E., Hertsgaard, D., & Monson, N. (1990). Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. Do diagnostic type, disease duration, and disability matter? *Arch.Neurol.*, *47*, 305-308.

Beatty, W. W., Goodkin, D. E., Monson, N., Beatty, P. A., & Hertsgaard, D. (1988). Anterograde and retrograde amnesia in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Arch.Neurol.*, *45*, 611-619.

Beatty, W. W. & Monson, N. (1991a). Memory for temporal order in multiple sclerosis. *Bulletin of the Psychometric Society*, *29*, 10-12.

Beatty, W. W. & Monson, N. (1996). Problem solving by patients with multiple sclerosis: comparison of performance on the Wisconsin and California Card Sorting Tests. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, *2*, 134-140.

Beatty, W. W. & Monson, N. (1994). Picture and motor sequencing in multiple sclerosis. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *16*, 165-172.

Beatty, W. W. & Monson, N. (1991b). Metamemory in multiple sclerosis. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *13*, 309-327.

Beatty, W. W., Paul, R. H., Wilbanks, S. L., Hames, K. A., Blanco, C. R., & Goodkin, D. E. (1995). Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI). *Neurology*, *45*, 718-723.

Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, *50*, 7-15.

Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., & Emery, G. (1983). *Terapia cognitiva de la depresión*. Bilbao: Descleé de Brower.

Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., & Emery, G. (1979). *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford Press (Trad. español: *Terapia cognitiva de la depresión*, publicado en Bilbao, Desclée de Brower, 1983).

Beck, A. T. & Steer, R. A. (1993). *Beck Depression Inventory. Manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (2000). *BDI-Fast Screen for Medical Patients: Manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Beck, A. T., Steer, R. A., & Garbin, M. C. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Reviews*, 8, 77-100.

Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch.Gen.Psychiatry*, 4, 561-571.

Begg, I. (1983). Imagery instructions and the organization of memory. In J.C.Yuille (Ed.), *Imagery, Memory, and Cognition* (pp. 91-115). Lawrence Erlbaum: Hillsdale, N.J.

Belza, B. L., Henke, C. J., Yelin, E. H., Epstein, W. V., & Gilliss, C. L. (1993). Correlates of fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. *Nurs.Res.*, 42, 93-99.

Benedict, M. J. & Alejandre, M. A. (1998). *Test de Aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC)*. Madrid: TEA Ediciones.

Benedict, R. H., Carone, D. A., & Bakshi, R. (2004). Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J.Neuroimaging*, 14, 36S-45S.

Benedict, R. H., Fischer, J. S., Archibald, C. J., Arnett, P. A., Beatty, W. W., Bobholz, J. et al. (2002). Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin.Neuropsychol.*, 16, 381-397.

Benedict, R. H., Munschauer, F., Linn, R., Miller, C., Murphy, E., Foley, F. et al. (2003). Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Mult.Scler.*, 9, 95-101.

Benedict, R. H., Priore, R. L., Miller, C., Munschauer, F., & Jacobs, L. (2001). Personality disorder in multiple sclerosis correlates with cognitive impairment. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.*, 13, 70-76.

Benedict, R. H., Shapiro, A., Priore, R., Miller, C., Munschauer, F., & Jacobs, L. (2000). Neuropsychological counseling improves social behavior in cognitively-impaired multiple sclerosis patients. *Mult.Scler.*, 6, 391-396.

Benedict, R. H. B. (1997). *Brief Visuoespacial Memory Test-Revised: Profesional manual*. Odessa, Florida: Psychological Assesment Resources.

Benedict, R. H. B., Schretlen, D., Groninger, L., Dobraski, M., & Shpritz, B. (1996). Revision of the Brief Visuoespacial Memory Test: Studies of normal performance, reliability, and validity. *Psychological Assesment*, 8, 145-153.

Benito-León, J., Martín, E., Vela, L., Villar, M. E., Felgueroso, B., Marrero, C. et al. (1998). Multiple sclerosis in Mostoles, central Spain. *Acta Neurol.Scand.*, 98, 238-242.

Benton, A. L. & Hamsher, K. (1989). *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City: AJA Associates.

Benton, A. L., Silvan, A. B., Hamsher, K., Varney, N. R., & Spreen, O. (1994). *Contributions to neuropsychological assesment*. (2ª ed.) New York: Oxford University Press.

Benton, A. L., Varney, N. R., & Hamsher, K. D. (1978). Visuospatial judgment. A clinical test. *Arch.Neurol.*, 35, 364-367.

Berg, D., Maurer, M., Warmuth-Metz, M., Rieckmann, P., & Becker, G. (2000). The correlation between ventricular diameter measured by transcranial sonography and clinical disability and cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Arch.Neurol*, 57, 1289-1292.

Berg, E. A. (1948). A simple objective test for measuring flexibility in thinking. *Journal of General Psychology*, 39, 15-22.

Bermejo, F., Díaz, J., & Porta-Etessam, J. (2001). *Cien escalas de interés en neurología clínica*. Barcelona: Prous Science.

Bermejo, F., Gómez, T. I., & Morales, J. M. (1994). El Mini-Mental State Examination en la evaluación del deterioro cognitivo y la demencia. In T.del Ser & J.Peña-Casanova (Eds.), *Evaluación neuropsicológica y funcional en la demencia* (pp. 93-107). Barcelona: J.R. Prous Editores.

Bermejo, F. P., Morales, J. M., Olazarán, J., & et al. (1996). *Diagnostic accuracy in dementia screening of an extended spanish version of Folstein's MMSE*.

Data from a population survey. Abstract III Congress Intern Assoc Gerontology. Thessaloniki, Grecia.

Berrios, G. E. & Quemada, J. I. (1995). La neuropsiquiatría del daño cerebral traumático: aspectos conceptuales. *Monografías de psiquiatría* 6, 3-11.

Betts, C. D. (1999). Bladder and sexual dysfunction in multiple sclerosis. In C.J.Fowler (Ed.), *Neurology of bladder, bowel and sexual dysfunction* (pp. 289-308). Boston: Butterworth-Heinemman.

Betts, C. D., D'Mellow, M. T., & Fowler, C. J. (1993). Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 56, 245-250.

Bever, C. T., Grattan, L., Panitch, H. S., & Johnson, K. P. (1995). The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests for Multiple Sclerosis: a preliminary serial study. *Mult.Scler.*, 1, 165-169.

Birnboim, S. & Miller, A. (2004). Cognitive strategies application of multiple sclerosis patients. *Mult.Scler.*, 10, 67-73.

Bjartmar, C., Kidd, G., & Ransohoff, R. M. (2001). A real-time insight into disease progression and the role of axonal injury in multiple sclerosis. *Arch.Neurol.*, 58, 37-39.

Blair, J. R. & Spreen, O. (1989). Predicting premorbid IQ: A revision of the National Adult Reading Test. *Clinical Neuropsychologist*, 3, 129-136.

Blakemore, S. J., Wolpert, D. M., & Frith, C. D. (2000). Why can't you tickle yourself? *NeuroReport*, 11, R11-R06.

Blakemore, S. J., Wolpert, D. M., & Frith, C. D. (1998). Central cancellation of self-produced tickle sensation. *Nat.Neurosci.*, 1, 635-640.

Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernandez, G. et al. (2001). Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*, 39, 1150-1157.

Boake, C. & High, W. M., Jr. (1996). Functional outcome from traumatic brain injury: unidimensional or multidimensional? *Am.J.Phys.Med.Rehabil.*, 75, 105-113.

Boller, F., Mizutani, T., Roessmann, U., & Gambetti, P. (1980). Parkinson disease, dementia, and Alzheimer disease: clinicopathological correlations. *Ann.Neurol.*, 7, 329-335.

Boone, K. B., Ponton, M. O., Gorsuch, R. L., Gonzalez, J. J., & Miller, B. L. (1998). Factor analysis of four measures of prefrontal lobe functioning. *Arch.Clin Neuropsychol*, 13, 585-595.

Boringa, J. B., Lazeron, R. H., Reuling, I. E., Ader, H. J., Pfenning, L., Lindeboom, J. et al. (2001). The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult.Scler.*, 7, 263-267.

Borras, C., Tintoré, J., Guardia, J., Río, J., Barrios, M., Porcel, J. et al. (1998). Memory performance in the different clinical course of multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 226.

Botvinick, M., Nystrom, L. E., Fissell, K., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (1999). Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature*, 402, 179-181.

Bower, G. H. (1972). Mental imagery and associative learning. In L.W.Gregg & J.Wiley (Eds.), *Cognition in Learning and Memory* (pp. 51-68). New York.

Brassington, J. C. & Marsh, N. V. (1998). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychol.Rev.*, 8, 43-77.

Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E., & Noll, D. C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage.*, 5, 49-62.

Brazier, J. E., Harper, R., Jones, N. M., O'Cathain, A., Thomas, K. J., Usherwood, T. et al. (1992). Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*, 305, 160-164.

Brex, P. A., Jenkins, R., Fox, N. C., Crum, W. R., O'Riordan, J. I., Plant, G. T. et al. (2000). Detection of ventricular enlargement in patients at the earliest clinical stage of MS. *Neurology*, 54, 1689-1691.

Brieva, L., Rio, J., & Montalban, X. (2002). Esclerosis múltiple primariamente progresiva. *Rev.Neurol.*, 35, 1074-1080.

British Society of Rehabilitation Medicine (1993). *Working Party Report on Multiple Sclerosis*. London.

Bruck, W., Bitsch, A., Kolenda, H., Bruck, Y., Stiefel, M., & Lassmann, H. (1997). Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann.Neurol.*, *42*, 783-793.

Brunner, R., Schaefer, D., Hess, K., Parzer, P., Resch, F., & Schwab, S. (2005). Effect of corticosteroids on short-term and long-term memory. *Neurology*, *64*, 335-337.

Bufill, E., Blesa, R., Gálan, I., & Dean, G. (1995). Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia, northern Spain. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *58*, 577-581.

Bumberry, W., Oliver, J., & McClure, J. N. (1978). Validation of the Beck Depression Inventory in a university population using psychiatric estimate as the criterion. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *46*, 150-155.

Burgess, P. (1997). "Theory and methodology in executive functions research". In P.Rabbit (Ed.), *Methodology of Frontal and Executive Functions*. Hove, U.K.: Psychology Press.

Burgess, P. W. (2000). Strategy application disorder: the role of the frontal lobes in human multitasking. *Psychol Res.*, *63*, 279-288.

Burgess, P. W. & Alderman, N. (1990). Rehabilitation of dyscontrol syndromes following frontal lobe damage: A cognitive neuropsychological approach. In R.LI.Wood & I.Fussey (Eds.), *Cognitive rehabilitation in perspective* (pp. 183-203). Basingstoke: Taylor and Francis Ltd.

Burgess, P. W., Alderman, N., Evans, J., Emslie, H., & Wilson, B. A. (1998). The ecological validity of tests of executive function. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, *4*, 547-558.

Burgess, P. W., Veitch, E., de Lacy, C. A., & Shallice, T. (2000). The cognitive and neuroanatomical correlates of multitasking. *Neuropsychologia*, *38*, 848-863.

Burns, D. D. (1980). *Feeling good: The new mood therapy*. New York: William Morrow. (Trad. Esp. en Barcelona: Paidós, 1990).

Busch, R. M., McBride, A., Curtiss, G., & Vanderploeg, R. D. (2005). The components of executive functioning in traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol*, *27*, 1022-1032.

Butman, J., Allegri, R. F., Harris, P., & Drake, M. (2000). Fluencia verbal en español. Datos normativos en Argentina. *Medicina (B Aires)*, *60*, 561-564.

Cabarcos, J. L. & Simarro, L. (1999). Función ejecutiva y autismo. Centro Pauta. Madrid. Obtenido en <http://es.geocities.com/sindromedeasperger/informa/articulos/43htm> .

Cabre, P. & Smadja, D. (2000). An epidemiologic study of multiple sclerosis in Martinique (French West Indies). *Rev neurol (Paris)*, *156*, 3S164.

Cabrera-Gómez, J. A., Santana-Capote, E., Echazabal-Santana, N., Díaz de la Fe, A., Casanova, M., Gomez, L. et al. (2000). Estado actual de la esclerosis múltiple en Cuba. Grupo de cooperación nacional para el ensayo clínico "Recombinación del interferon alpha-2b en esclerosis múltiple". *Rev.Neurol.*, *31*, 482-493.

Cáceres, F. J. (2000). Neurorehabilitation en la esclerosis múltiple. *Rev.Neurol.*, *31*, 477-481.

Cacho, J., García-García, R., Arcaya, J., Gay, J., Guerrero-Peral, A. L., Gómez-Sánchez, J. C. et al. (1996). El test del reloj en ancianos sanos. *Rev.Neurol.*, *24*, 1525-1528.

Cacho, J., García-García, R., Arcaya, J., Vicente, J. L., & Lantada, N. (1999). Un propuesta de aplicación y puntuación del Test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Rev.Neurol.*, *28*, 648-655.

Calabrese, P., Haupts, M., & Gehlen, W. (2000). Memory deficits and lesion pattern in different courses of multiple sclerosis. *Neurol.Rehabil.*, *6*, 184-188.

Calabrese, P. & Penner, I. K. (2007). Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis - a "multiple disconnection syndrome"? *J.Neurol.*, *254 Suppl 2*, II18-II21.

Callén, A., Turbau, J., Martínez, A., Martín, G., Hernández, R., & Arbizu, T. (1999). Estudio de la incidencia en la esclerosis múltiple en la región sanitaria Costa de Ponent durante 10 años consecutivos. *Neurología*, *14*, 79.

Cambier, J., Masson, M., & Dehen, H. (2000). *Neurología*. Barcelona: Masson, S.A.

Canellopoulou, M. & Richardson, J. T. (1998). The role of executive function in imagery mnemonics: evidence from multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, *36*, 1181-1188.

Cappa, S. F., Binetti, G., Pezzini, A., Padovani, A., Rozzini, L., & Trabucchi, M. (1998). Object and action naming in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia [see comment]. *Neurology*, *50*, 351-355.

Caramazza, A. & Hillis, A. E. (1991). Lexical organization of nouns and verbs in the brain. *Nature*, *349*, 788-790.

Carnero, C., Lendinez, A., Maestre, J., & Zunzunegui, M. V. (1999). Fluencia verbal semántica en pacientes neurológicos sin demencia y bajo nivel educativo. *Rev Neurol*, *28*, 858-862.

Carnero-Pardo, C. & Lendínez-González, A. (1999). Utilidad del test de fluencia semántica en el diagnóstico de demencia. *Rev.Neurol.*, *29* (8), 709-714.

Carnero-Pardo, C., Saez-Zeac, C., & Gurpegui, M. (2008). Nombres de personas: un test de fluidez verbal sin influencias socioeducativas. *Neurologia*, *23*, 356-360.

Carswell, R. (1838). *Pathological anatomy: illustrations of the elementary forms of disease*. London: Longman, Orme, Brown, Green and Longman.

Carter, C. S., Botvinick, M. M., & Cohen, J. D. (1999). The contribution of the anterior cingulate cortex to executive processes in cognition. *Rev.Neurosci.*, *10*, 49-57.

Casquero, P., Villoslada, P., Montalban, X., & Torrent, M. (2001). Frequency of multiple sclerosis in Menorca, Balearic islands, Spain. *Neuroepidemiology*, *20*, 129-133.

Castellanos-Pinedo, F., Galindo, R., Adeva-Bartolomé, M. T., & Zurdo, M. (2004). Trastorno delirante agudo como manifestación de un brote de esclerosis múltiple. *Neurologia*, *19*, 323-325.

Cella, D. F., Dineen, K., Arnason, B., Reder, A., Webster, K. A., Karabatsos, G. et al. (1996). Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology*, *47*, 129-139.

Chalder, T., Berelowitz, G., Pawlikowska, T., Watts, L., Wessely, S., Wright, D. et al. (1993). Development of a fatigue scale. *J.Psychosom.Res.*, *37*, 147-153.

Chan, D. W. (1991). The Beck Depression Inventory: What difference does the Chinese version make? *Psychological Assessment*, *3*, 616-622.

Charcot, J. M. (1868). *Histologie de la sclérose en plaques*. (vols. 41) Gaz Hôp (Paris).

Charcot, J. M. (1877). *Lectures on the diseases of the nervous system delivered at La Salpetriere*. London: New Sydenham Society.

Chard, D. T., Griffin, C. M., Parker, G. J., Kapoor, R., Thompson, A. J., & Miller, D. H. (2002). Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*, *125*, 327-337.

Chelune, G. J. & Baer, R. A. (1986). Developmental norms for the Wisconsin Card Sorting test. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *8*, 219-228.

Chiaravalloti, N. D., Demaree, H., Gaudino, E. A., & DeLuca, J. (2003). Can the repetition effect maximize learning in multiple sclerosis? *Clin Rehabil.*, *17*, 58-68.

Christensen, T., Dissing, S. P., Riemann, H., Hansen, H. J., Munch, M., Haahr, S. et al. (2000). Molecular characterization of HERV-H variants associated with multiple sclerosis. *Acta Neurol.Scand.*, *101*, 229-238.

Christodoulou, C., Melville, P., Scherl, W. F., MacAllister, W. S., Elkins, L. E., & Krupp, L. B. (2006). Effects of donepezil on memory and cognition in multiple sclerosis. *J.Neurol.Sci.*, *245*, 127-136.

Cid-Ruzafa, J. & Damián-Moreno, J. (1997). Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. *Rev.Esp.Salud Publica*, *71*, 127-137.

Cifelli, A., Arridge, M., Jezzard, P., Esiri, M. M., Palace, J., & Matthews, P. M. (2002). Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann.Neurol*, *52*, 650-653.

Clanet, M. G. & Brassat, D. (2000). The management of multiple sclerosis patients. *Curr.Opin.Neurol.*, *13*, 263-270.

Clark, D. A. (2000). Human herpesvirus 6. *Rev.Med.Virol.*, *10*, 155-173.

Cohen, J. A., Cutter, G. R., Fischer, J. S., Goodman, A. D., Heidenreich, F. R., Jak, A. J. et al. (2001). Use of the multiple sclerosis functional composite as an outcome measure in a phase 3 clinical trial. *Arch.Neurol.*, *58*, 961-967.

Cohen, J. D., Perlstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J. et al. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, *386*, 604-608.

Collin, C., Wade, D. T., Davies, S., & Horne, V. (1988). The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int.Disabil.Stud.*, 10, 61-63.

Colosimo, C., Millefiorini, E., Grasso, M. G., Vinci, F., Fiorelli, M., Koudriavtseva, T. et al. (1995). Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol.Scand.*, 92, 353-355.

Comeche, M. I., Díaz, M. I., & Vallejo, M. A. (1995). *Cuestionarios, inventarios y escalas. Ansiedad, depresión y habilidades sociales*. Madrid: Fundación Universidad-Empresa.

Comi, G., Filippi, M., Martinelli, V., Campi, A., Rodegher, M., Alberoni, M. et al. (1995). Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J.Neurol.Sci.*, 132, 222-227.

Comi, G. & Martinelli, V. (1998). Alteraciones cognitivas en la esclerosis múltiple. Correlaciones metabólicas, neurofisiológicas y de imagen. *Cuadernos de Esclerosis Múltiple*, 1, 12-22.

Comité Ad-hoc del Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología (2007). *Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple*. Barcelona: Prous Science.

Compston, A. (1999). The story of multiple sclerosis. In A.Compston, G.Ebers, I.McDonald, H.Lassmann, B.Matthews, & H.Wekerle (Eds.), *McAlpine's multiple sclerosis* (pp. 3-42). London: Churchill Livingstone.

Compston, A. (1998). Treatment and management of multiple sclerosis. In A.Compston, G.Ebers, H.Lassmann, I.Mc Donald, W.B.Matthews, & H.Wekerle (Eds.), *Mc Alpine's multiple sclerosis* (3ª ed., pp. 437-498). Edinburg & London: Churchill Livingstone.

Conde, V., Esteban, T., & Useros, E. (1976). Revisión crítica de la adaptación castellana del Cuestionario de Beck. *Revista de Psicología General y Aplicada*, 31, 469-497.

Conde, V. & Franch, J. L. (1984). *Escalas de evaluación comportamental para la cuantificación de la sintomatología psicopatológica en los trastornos angustiosos y depresivos*. Madrid: Upjohn Farmaquímica.

Confavreux, C. (2000). Les traitements combines dans la sclérose en plaques. *La Lettre du Neurologue*, 1, 5.

Confavreux, C., Compston, D. A., Hommes, O. R., McDonald, W. I., & Thompson, A. J. (1992). EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *55*, 671-676.

Confavreux, C., Hutchinson, M., Hours, M. M., Cortinovis-Tourniaire, P., & Moreau, T. (1998). Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N.Engl.J.Med.*, *339*, 285-291.

Confavreux, C., Suissa, S., Saddier, P., Bourdes, V., & Vukusic, S. (2001). Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. *N.Engl.J.Med.*, *344*, 319-326.

Confavreux, C., Vukusic, S., Moreau, T., & Adeleine, P. (2000). Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.*, *343*, 1430-1438.

Conners, C. K. & Staff, M. H. S. (2000). *Conner's Continuous Performance Test II*. Toronto: Multi-Health Systems.

Cook, S. D., Devereux, C., Troiano, R., Hafstein, M. P., Zito, G., Hernandez, E. et al. (1986). Effect of total lymphoid irradiation in chronic progressive multiple sclerosis. *Lancet*, *1*, 1405-1409.

Cook, S. D., Rohowsky-Kochan, C., Bansil, S., & Dowling, P. C. (1995). Evidence for multiple sclerosis as an infectious disease. *Acta Neurol.Scand.Suppl*, *161*, 34-42.

Cook, T. A., O'Regan, M., & Galland, R. B. (1996). Quality of life following percutaneous transluminal angioplasty for claudication. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.*, *11*, 191-194.

Coolidge, F. L., Middleton, P. A., Griego, J. A., & Schmidt, M. M. (1996). The effects of interference on verbal learning in multiple sclerosis. *Arch.Clin.Neuropsychol.*, *11*, 605-611.

Corcoran, R. & Upton, D. (1993). A role for the hippocampus in card sorting? *Cortex*, *29*, 293-304.

Cripe, L. I. (1996). The ecological validity of executive function testing. In R.J.Sborne & C.H.J.Long (Eds.), *Ecological validity of neuropsychological testing*. Florida: GR Press/Lurie Press.

Crosson, B. (1992). *Subcortical functions in language and memory*. New York: The Guilford Press.

Cruveilhier, J. (1841). *Anatomie pathologique du corps humain*. Paris: JB Bailliére.

Culbertson, W. C. & Zillmer, E. A. (2001). *Tower of London*. Drexel University. TOL DX. North Tonawanda, N.Y.: Multi-Health Systems.

Cummings, J. L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch.Neurol.*, 50, 873-880.

Cummings, J. L. (1985). *Clinical neuropsychiatry*. Boston: Allyn & Bacon.

Cummings, J. L. & Benson, D. F. (1984). Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Arch.Neurol.*, 41, 874-879.

Curtis, V. A., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Wright, I. C., Williams, S. C., Morris, R. G. et al. (1998). Attenuated frontal activation during a verbal fluency task in patients with schizophrenia. *Am.J.Psychiatry*, 155, 1056-1063.

Cutajar, R., Ferriani, E., Scandellari, C., Sabattini, L., Trocino, C., Marchello, L. P. et al. (2000). Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients. *J.Neurovirol.*, 6 Suppl 2, S186-S190.

Cutter, G. R., Baier, M. L., Rudick, R. A., Cookfair, D. L., Fischer, J. S., Petkau, J. et al. (1999). Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*, 122 (Pt 5), 871-882.

Cytowic, R. E. (1996). *Concepts of neural tissue. The Neurological side of Neuropsychology*. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press.

D'Elia, L. F., Satz, P., Uchiyama, C. L., & White, T. (1994). *Color Trails Test*. Odessa, F.L.: PAR.

D'Espósito, M., Onishi, K., Thompson, H., Robinson, K., Armstrong, C., & Grossman, M. (1996). Working memory impairments in multiple sclerosis: Evidence from a dual-task paradigm. *Neuropsychology*, 10, 51-56.

Damasio, A. R. (1992). Aphasia. *N.Engl.J.Med.*, 326, 531-539.

Damasio, A. R. (1994). *Descartes' error. Emotion, reason and the human brain*. New York: Putnam's Sons.

Damasio, A. R. (1998). *The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex: executive and cognitive functions*. New York: Oxford University Press.

Damasio, A. R. & Anderson, S. W. (1993a). The frontal lobes. In K.M.Heilman & E.Valenstein (Eds.), *Clinical Neuropsychology* (Nueva York: Oxford University.

Damasio, A. R. & Damasio, H. (1995). Cortical systems for retrieval of concrete knowledge: the convergente zone framework. In C.Koch (Ed.), *Large-scale neuronal theories of the brain* (Cambridge: MIT Press.

Damasio, A. R. & Damasio, H. (1992). Brain and language. *Sci.Am.*, 267, 88-95.

Damasio, A. R. & Tranel, D. (1993b). Nouns and verbs are retrieved with differently distributed neural systems. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 90, 4957-4960.

Damasio, A. R., Tranel, D., & Damasio, H. (1991). Somatic markers and the guidance of behavior: theory and preliminary testing. In H.S.Levin, H.M.Eisenberg, & A.L.Benton (Eds.), *Frontal lobe function and dysfunction* (New York: Oxford University Press.

Damasio, A. R., Tranel, D., & Damasio, H. (1992). Verbs but not nouns: Damage to left temporal cortices impairs access to nouns but not verbs. *Society for Neuroscience Abstracts*, 18, 387.

Damasio, A. R., Tranel, D., & Damasio, H. (1990). Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Behav.Brain Res.*, 41, 81-94.

Damasio, H. & Damasio, A. R. (1989). *Lesion analysis in neuropsychology*. Nueva York: Oxford University Press.

Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M., & Damasio, A. R. (1994). The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*, 264, 1102-1105.

Daniele, A., Giustolisi, L., Silveri, M. C., Colosimo, C., & Gainotti, G. (1994). Evidence for a possible neuroanatomical basis for lexical processing of nouns and verbs. *Neuropsychologia*, 32, 1325-1341.

Davie, C. A., Hawkins, C. P., Barker, G. J., Brennan, A., Tofts, P. S., Miller, D. H. et al. (1994). Serial proton magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis lesions. *Brain*, 117 (Pt 1), 49-58.

Davie, C. A., Silver, N. C., Barker, G. J., Tofts, P. S., Thompson, A. J., McDonald, W. I. et al. (1999). Does the extent of axonal loss and demyelination from chronic lesions in multiple sclerosis correlate with the clinical subgroup? *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *67*, 710-715.

de Castro, P., Aranguren, A., Arteche, E., & Otano, M. (2002). Deterioro cognitivo en la esclerosis múltiple. *An.Sist.Sanit.Navar.*, *25*, 167-178.

de Castro, P., Carreño, M., & Iriarte, J. (1994). Depresión y fatiga en esclerosis múltiple. *Neurología*, *9*, 457.

de la Maza, M., García, J., Bernal, J., & Fuentes, M. (2000). Revisión de la epidemiología de la esclerosis múltiple en Mexico. *Rev.Neurol.*, *31*, 494-495.

De Renzi, E. & Faglioni, P. (1978). Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. *Cortex*, *14*, 41-49.

de Sonneville, L. M., Boringa, J. B., Reuling, I. E., Lazeron, R. H., Ader, H. J., & Polman, C. H. (2002). Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, *40*, 1751-1765.

Dean, G. (1967). Annual incidence, prevalence, and mortality of multiple sclerosis in white South-African-born and in white immigrants to South Africa. *Br.Med.J.*, *2*, 724-730.

Del Ser-Quijano, T. & Muñoz-García, D. (2003). *Test de cribaje de los 7 minutos*. Madrid: Jansen-Cilag.

Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). *California Sorting Test*. Psychological Corporation.

Delis, D. C., Kaplan, E., & Ober, B. A. (2000). *California Verbal Learning Test manual: Second edition, Adult version*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Delis, D. C., Squire, L. R., Bihrlé, A., & Massman, P. (1992). Componential analysis of problem-solving ability: performance of patients with frontal lobe damage and amnesic patients on a new sorting test. *Neuropsychologia*, *30*, 683-697.

DeLuca, J., Barbieri-Berger, S., & Johnson, S. K. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *16*, 183-189.

DeLuca, J., Gaudino, E. A., Diamond, B. J., Christodoulou, C., & Engel, R. A. (1998). Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *20*, 376-390.

DeLuca, J., Johnson, S. K., & Natelson, B. H. (1993). Information processing efficiency in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch.Neurol.*, *50*, 301-304.

Demaree, H. A., DeLuca, J., Gaudino, E. A., & Diamond, B. J. (1999). Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *67*, 661-663.

Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, *118* (Pt 1), 279-306.

Diamond, B. J., DeLuca, J., Kim, H., & Kelley, S. M. (1997). The question of disproportionate impairments in visual and auditory information processing in multiple sclerosis. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *19*, 34-42.

Díaz-Olavarrieta, C., Cummings, J. L., Velazquez, J., & Garcia de la, C. C. (1999). Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.*, *11*, 51-57.

Dodrill, C. B. (1978). A neuropsychological battery for epilepsy. *Epilepsia*, *19*, 611-623.

Donaldson, S. W., Wagner, C. C., & Gresham, G. E. (1973). A unified ADL evaluation form. *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, *54*, 175-179.

Dousset, V., Grossman, R. I., Ramer, K. N., Schnall, M. D., Young, L. H., Gonzalez-Scarano, F. et al. (1992). Experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis: lesion characterization with magnetization transfer imaging. *Radiology*, *182*, 483-491.

Drake, M. A., Allegri, R. F., & Carra, A. (2002). Alteraciones del lenguaje en pacientes con esclerosis múltiple. *Neurologia*, *17*, 12-16.

Dubois, B., Levy, R., Verin, M., Teixeira, C., Agid, Y., & Pillon, B. (1995). Experimental approach to prefrontal functions in humans. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, *769*, 41-60.

Duke University Center for the Study of Ageing and Human Development (1978). *Multidimensional Functional Assessment: The OARS methodology*. Duke University Center for the Study of Ageing and Human Development: Durham, N.C.

Duncan, J. (1995). Attention, intelligence, and the frontal lobes. In M.S.Gazzaniga (Ed.), *The Cognitive Neuroscience* (pp. 721-733). Cambridge: MIT Press.

Durán, I., Martínez-Cáceres, E. M., Río, J., Barbera, N., Marzo, M. E., & Montalbán, X. (1999). Immunological profile of patients with primary progressive multiple sclerosis. Expression of adhesion molecules. *Brain*, 122 (Pt 12), 2297-2307.

Ebers, G. C. & Sadovnick, A. D. (1993). The geographic distribution of multiple sclerosis: a review. *Neuroepidemiology*, 12, 1-5.

Ellis, A. W. & Young, A. W. (1992). *Neuropsicología cognitiva humana*. Barcelona: Masson.

Ernst, M. & London, E. D. (1997). Brain imaging studies of drug abuse: Therapeutic Implications. *Seminars in Neuroscience*, 9, 120-130.

Eslinger, P. J. & Damasio, A. R. (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology*, 35, 1731-1741.

Faglioni, P. (1999). The frontal lobe. In G.Denes & L.Pizzamiglio (Eds.), *Handbook of clinical and experimental neuropsychology* (East Sussex: Psychology Press, Taylor & Francis.

Federación de Asociaciones de Esclerosis Múltiple de Andalucía (FEDEMA) (2006). *Manual para la formación de cuidadores de afectados de esclerosis múltiple*. Sevilla.

Federación española para la lucha contra la esclerosis múltiple (FELEM) (2006). Esclerosis Múltiple. Obtenido en <http://www.esclerosismultiple.com/EM.html> .

Feinstein, A. (1999). *The Clinical Neuropsychiatry of multiple sclerosis*. Cambridge: Cambridge University Press.

Feinstein, A. (2004). The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can.J.Psychiatry*, 49, 157-163.

Feinstein, A., du Boulay, G., & Ron, M. A. (1992). Psychotic illness in multiple sclerosis. A clinical and magnetic resonance imaging study. *Br.J.Psychiatry*, *161*, 680-685.

Feinstein, A., Kartsounis, L. D., Miller, D. H., Youl, B. D., & Ron, M. A. (1992). Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *55*, 869-876.

Feinstein, A., Levine, B., & Protzner, A. (2000). Confabulation and multiple sclerosis: a rare association. *Mult.Scler.*, *6*, 186-191.

Fernández, O. & Fernández, V. E. (2000a). *Esclerosis múltiple*. Málaga: Fundación Española de Esclerosis Múltiple.

Fernández, O. (1990). *La esclerosis múltiple en la provincia de Málaga*. Tesis Doctoral, Universidad de Málaga.

Fernández, O. (2000a). Base racional para los nuevos tratamientos en la esclerosis múltiple. *Rev.Neurol.*, *30*, 1257-1264.

Fernández, O. (2000b). Desmielinización y Degeneración axonal en la Esclerosis Múltiple: Introducción. *Rev.Neurol.*, *30*, 1201-1202.

Fernández, O., Casabona, J., & Dean, G. (1989). Protocolo epidemiológico de esclerosis múltiple. In *Reunión extraordinaria de la Sociedad Española de Neurología* Palma de Mallorca.

Fernández, O., Guerrero, M., Mayorga, L., León, A., Luque, G., & de Ramón, E. (2000b). Combined therapy with interferon beta-1b and azathioprine in multiple sclerosis: a pilot trial of 2 years duration. *Rev.Neurol.(Paris)*, 156-S131.

Fernández, O., Luque, G., San, R. C., Bravo, M., & Dean, G. (1994). The prevalence of multiple sclerosis in the Sanitary District of Velez-Malaga, southern Spain. *Neurology*, *44*, 425-429.

Fernández-Fernández, O. (2002). Clínica de la esclerosis múltiple recidivante-remite. Factores pronósticos. *Rev.Neurol.*, *35*, 1067-1073.

Filippi, M. (2000). Correlatos de los estudios de resonancia magnética nuclear con la disfunción cognitiva observada en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev.Neurol.*, *30*, 1253-1256.

Filippi, M., Horsfield, M. A., Morrissey, S. P., MacManus, D. G., Rudge, P., McDonald, W. I. et al. (1994). Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology*, *44*, 635-641.

Filippi, M., Horsfield, M. A., Tofts, P. S., Barkhof, F., Thompson, A. J., & Miller, D. H. (1995). Quantitative assessment of MRI lesion load in monitoring the evolution of multiple sclerosis. *Brain*, *118* (Pt 6), 1601-1612.

Filippi, M., Inglese, M., Rovaris, M., Sormani, M. P., Horsfield, P., Iannucci, P. G. et al. (2000). Magnetization transfer imaging to monitor the evolution of MS: a 1-year follow-up study. *Neurology*, *55*, 940-946.

Filippi, M. & Miller, D. H. (1996). Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis and monitoring of the treatment of multiple sclerosis. *Curr.Opin.Neurol.*, *9*, 178-186.

Filippi, M., Roca, M. A., Mezzapesa, D. M., & et al. (2002). The role of spinal cord damage on brain cortical plasticity: a functional magnetic resonance imaging study. *Multiple sclerosis*, *8*, S98.

Filippi, M. & Rocca, M. A. (2003). Disturbed function and plasticity in multiple sclerosis as gleaned from functional magnetic resonance imaging. *Curr.Opin.Neurol.*, *16*, 275-282.

Filippi, M., Rocca, M. A., Falini, A., Caputo, D., Ghezzi, A., Colombo, B. et al. (2002). Correlations between structural CNS damage and functional MRI changes in primary progressive MS. *Neuroimage.*, *15*, 537-546.

Filley, C. M., Heaton, R. K., Thompson, L. L., Nelson, L. M., & Franklin, G. M. (1990). Effects of disease course on neuropsychological functioning. In S.M.Rao (Ed.), *Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis* (pp. 136-148). New York: Oxford University Press.

Fischer, J. S. (1989). Objective memory testing in multiple sclerosis. In K.Jensen, L.Knudsen, E.Stenager, & I.Grant (Eds.), *Mental disorders and cognitive deficits in multiple sclerosis* (pp. 39-49). London: John Libbey.

Fischer, J. S. (2001). Cognitive impairment in multiple sclerosis. In S.D.Cook (Ed.), *Handbook of multiple sclerosis* (pp. 233-255). New York: Marcel Dekker.

Fischer, J. S. (1988). Using the Wechsler Memory Scale-Revised to detect and characterize memory deficits in multiple sclerosis. *Clinical Neuropsychologist*, *2*, 149-172.

Fischer, J. S., Foley, F. W., Aikens, J. E., Ericson, G. D., Rao, S. M., & Shindell, S. (1994). What do we really know about cognitive dysfunction, affective disorders, and stress in multiple sclerosis? A practitioner's guide. *Journal of Neurologic Rehabilitation*, 8, 151-164.

Fischer, J. S., LaRocca, N. G., Miller, D. M., Ritvo, P. G., Andrews, H., & Paty, D. (1999a). Recent developments in the assessment of quality of life in multiple sclerosis (MS). *Mult.Scler.*, 5, 251-259.

Fischer, J. S., Priore, R. L., Jacobs, L. D., Cookfair, D. L., Rudick, R. A., Herndon, R. M. et al. (2000). Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann.Neurol.*, 48, 885-892.

Fischer, J. S., Rudick, R. A., Cutter, G. R., & Reingold, S. C. (1999b). The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult.Scler.*, 5, 244-250.

Fisk, J. D., Pontefract, A., Ritvo, P. G., Archibald, C. J., & Murray, T. J. (1994). The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can.J.Neurol.Sci.*, 21, 9-14.

Fisk, J. D., Ritvo, P. G., Ross, L., Haase, D. A., Marrie, T. J., & Schlech, W. F. (1994). Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin.Infect.Dis.*, 18 Suppl 1, S79-S83.

Fisk, J. E. & Sharp, C. A. (2004). Age-related impairment in executive functioning: updating, inhibition, shifting, and access. *J Clin Exp Neuropsychol*, 26, 874-890.

Flachenecker, P., Kumpfel, T., Kallmann, B., Gottschalk, M., Grauer, O., Rieckmann, P. et al. (2002). Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult.Scler.*, 8, 523-526.

Flavell, J. H. (1981). Cognitive monitoring. In W.P.Dickson (Ed.), *Children's Oral Communication Skills* (pp. 35-60). New York: Academic Press.

Flavell, J. H. & Wellman, H. M. (1977). Metamemory. In R.V.Kail & J.W.Hagen (Eds.), *Perspectives on the Development of Memory and Cognition* (pp. 3-33). Lawrence Erlbaum: Hillsdale, N.J.

Fodor, J. A. (1983). *The modularity of mind*. Cambridge, Mass: MIT Press.

Fog, T. (1965). A scoring system for neurological impairment in multiple sclerosis. *Acta Neurol.Scand.Suppl*, 13 Pt 2, 551-555.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J.Psychiatr.Res.*, 12, 189-198.

Foong, J., Rozewicz, L., Chong, W. K., Thompson, A. J., Miller, D. H., & Ron, M. A. (2000). A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J.Neurol.*, 247, 97-101.

Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Davie, C. A., Kartsounis, L. D., Thompson, A. J. et al. (1997). Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain*, 120 (Pt 1), 15-26.

Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Thompson, A. J., Miller, D. H., & Ron, M. A. (1998). Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse. *J Neurol Neurosurg.Psychiatry*, 64, 529-532.

Francis, G. S., Duquette, P., & Antel, J. P. (1996). Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. In W.G.Bradley, R.B.Daroff, G.M.Fenichel, & C.D.Marsden (Eds.), *Neurology in clinical practice* (2^a ed., pp. 1322-1323). Newton: Butterworth-Heinemann.

Franklin, G. M., Heaton, R. K., Nelson, L. M., Filley, C. M., & Seibert, C. (1988). Correlation of neuropsychological and MRI findings in chronic/progressive multiple sclerosis. *Neurology*, 38, 1826-1829.

Franklin, G. M., Nelson, L. M., Filley, C. M., & Heaton, R. K. (1989). Cognitive loss in multiple sclerosis. Case reports and review of the literature. *Arch.Neurol.*, 46, 162-167.

Fraser, C. & Stark, S. (2003). Cognitive symptoms and correlates of physical disability in individuals with multiple sclerosis. *J.Neurosci.Nurs.*, 35, 314-320.

Friend, K. B., Rabin, B. M., Groninger, L., Deluty, R. H., Bever, C., & Grattan, L. (1999). Language functions in patients with multiple sclerosis. *Clin.Neuropsychol.*, 13, 78-94.

Frith, C. D., Blakemore, S. J., & Wolpert, D. M. (2000). Abnormalities in the awareness and control of action. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.*, 355, 1771-1788.

Fu, L., Matthews, P. M., De, S. N., Worsley, K. J., Narayanan, S., Francis, G. S. et al. (1998). Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain*, 121 (Pt 1), 103-113.

Fuster, J. M. (1997). *The prefrontal cortex: anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe*. New York: Lippincott-Raven.

Fuster, J. M. (1989). *The prefrontal cortex: anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe*. (2ª ed.) New York: Raven Press.

Fuster, J. M. (1980). *The prefrontal cortex: anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe*. New York: Raven Press.

García, A. (2004). La esclerosis múltiple en el siglo XXI. *Neurología*, 19, 728-734.

García-Gallego, A. & Morera-Guitart, J. (2002). Prevalencia y características de la esclerosis múltiple en el distrito sanitario de Marina Alta. *Rev Neurol*, 34, 732-737.

García-Molina, A., Tirapu-Ustárriz, J., & Roig-Rovira, T. (2007). Validez ecológica en la exploración de las funciones ejecutivas. *Anales de psicología*, 23 (2), 289-299.

García-Morales, P. (1998). *Wisconsin Card Sorting Test: Ejecución según edad y escolaridad en una muestra española. Master de formación profesional en Neuropsicología*. Barcelona: Universidad Autónoma.

García-Moreno, J. M., Duque, P., & Izquierdo, G. (2001). Trastornos neuropsiquiátricos en la esclerosis múltiple. *Rev.Neurol.*, 33, 560-567.

García-Ogueta, M. I. (2001). Mecanismos atencionales y síndromes neuropsicológicos. *Rev.Neurol.*, 32, 463-467.

Garratt, A. M., Ruta, D. A., Abdalla, M. I., Buckingham, J. K., & Russell, I. T. (1993). The SF36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS? *BMJ*, 306, 1440-1444.

Gaspari, M., Roveda, G., Scandellari, C., & Stecchi, S. (2002). An expert system for the evaluation of EDSS in multiple sclerosis. *Artif Intell Med.*, 25, 187-210.

Gass, A., Barker, G. J., Kidd, D., Thorpe, J. W., MacManus, D., Brennan, A. et al. (1994). Correlation of magnetization transfer ratio with clinical disability in multiple sclerosis. *Ann.Neurol.*, 36, 62-67.

Gaudino, E. A., Chiaravalloti, N. D., DeLuca, J., & Diamond, B. J. (2001). A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav.Neurol*, 14, 32-44.

Glosser, G. & Goodglass, H. (1990). Disorders in executive control functions among aphasic and other brain-damaged patients. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, 12, 485-501.

Gnys, J. A. & Willis, W. G. (1991). Validation of executive function tasks with young children. *Developmental Neuropsychology*, 7, 487-501.

Goeb, J. L., Cailleau, A., Laine, P., Etcharry-Bouyx, F., Maugin, D., Duverger, P. et al. (2003). Acute delirium, delusion, and depression during IFN-beta-1a therapy for multiple sclerosis: a case report. *Clin.Neuropharmacol.*, 26, 5-7.

Goel, V., Grafman, J., Tajik, J., Gana, S., & Danto, D. (1997). A study of the performance of patients with frontal lobe lesions in a financial planning task. *Brain*, 120 (Pt 10), 1805-1822.

Gold, S. M., Heesen, C., Schulz, H., Guder, U., Monch, A., Gbadamosi, J. et al. (2001). Disease specific quality of life instruments in multiple sclerosis: validation of the Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (HAQUAMS). *Mult.Scler.*, 7, 119-130.

Gold, S. M., Schulz, H., Monch, A., Schulz, K. H., & Heesen, C. (2003). Cognitive impairment in multiple sclerosis does not affect reliability and validity of self-report health measures. *Mult.Scler.*, 9, 404-410.

Goldberg, E. & Podell, K. (2000). Adaptive decision making, ecological validity, and the frontal lobes. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, 22, 56-68.

Golden, C. J. (1976). *Diagnosis and rehabilitation in clinical neuropsychology*. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas.

Golden, C. J. (1981). The Luria Nebraska children's battery: Theory and formulation. In H.G.W. & Obrzut (Eds.), *Neuropsychological assessment and the school aged child* (New York: Grune & Stratton.

Golden, C. J. (1994). *STROOP. Test de colores y palabras*. Madrid: TEA ediciones.

Golden, C. J. (1978). *Stroop Color and Word Test*. Chicago: Stoelting Co.

Golden, C. J. (1975). A group version of the stroop color and word test. *J Pers.Assess.*, 39, 386-388.

Goldman Consensus Group (2005). The Goldman consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*, 11, 328-337.

Goldman-Rakic, M. D. (1984). The frontal lobe: uncharted provinces of the brain. *Trends in Neuroscience*, 7, 425-429.

Goldman-Rakic, M. D. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behaviour by representational memory. In F.Plum & V.Mountcastle (Eds.), *Handbook of physiology. The nervous system*. Bethesda: American Physiological Society.

Goldman-Rakic, M. D. (1998). The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. In A.C.Roberts, T.W.Robbins, & L.Weiskrantz (Eds.), *The frontal cortex: executive and cognitive functions* (New York: Oxford University Press.

Goldman-Rakic, P. S. (1988). Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex. *Annu.Rev.Neurosci.*, 11, 137-156.

Goldman-Rakic, P. S. (1992). Working memory and the mind. *Sci.Am.*, 267, 110-117.

Gómez-Beldarraín, M. (2005). Síndromes disejecutivos: bases, clínica y evaluación. Curso de Neurología, cap. 14. Obtenido en http://oaid.uab.es/nnc/html/entidades/web/14cap/c14_01.html .

Goodglass, H. & Kaplan, E. (1983). *The Assessment of Aphasia and Related Disorders*. Philadelphia: Lee & Febiger.

Goodglass, H. & Kaplan, E. (1987). *Boston diagnostic aphasia examination*. (2^a ed.) Philadelphia: Lea and Febinger.

Goodglass, H. & Kaplan, E. (1972). Supplementary language test. In *The assessment of aphasia and related disorders*. Philadelphia: Lea and Febiger.

Goodglass, H., Klein, B., Carey, P., & Jones, K. (1966). Specific semantic word categories in aphasia. *Cortex*, 2, -74.

Gorman, M. P., Healy, B. C., Polgar-Turcsanyi, M., & Chitnis, T. (2009). Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch.Neurol*, 66, 54-59.

Goverover, Y., Chiaravalloti, N., & DeLuca, J. (2005). The relationship between self-awareness of neurobehavioral symptoms, cognitive functioning, and emotional symptoms in multiple sclerosis. *Mult.Scler.*, 11, 203-212.

Grafman, J. (1989). Plans, actions and mental sets: managerial knowledge units in the frontal lobes. In E.Perecman (Ed.), *Integrating theory and practise in clinical neuropsychology* (pp. 93-138). New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.

Grafman, J. (1994). Alternative frameworks for the conceptualization of prefrontal lobe functions. In F.Boller & J.Grafman (Eds.), *Handbook of Neuropsychology* (pp. 187-202). Amsterdam: Elsevier Science.

Grafman, J., Holyoak, K., & Boller, F. (1995). *Structure and functions of the human prefrontal cortex*. (vols. 769) New York: Academy of Sciences.

Grafman, J., Rao, S., Bernardin, L., & Leo, G. J. (1991). Automatic memory processes in patients with multiple sclerosis. *Arch.Neurol.*, 48, 1072-1075.

Granger, C. V., Albrecht, G. L., & Hamilton, B. B. (1979). Outcome of comprehensive medical rehabilitation: measurement by PULSES profile and the Barthel Index. *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, 60, 145-154.

Granger, C. V., Dewis, L. S., Peters, N. C., Sherwood, C. C., & Barrett, J. E. (1979). Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel index measures. *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, 60, 14-17.

Grant, D. A. & Berg, E. A. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, 34, 404-411.

Grant, I., McDonald, N., & Trimble, M. (1989). Neuropsychological impairment in early multiple sclerosis. In K.Jensen (Ed.), *Mental disorders and cognitive deficits in multiple sclerosis* (London: J. Libbey.

Grant, I., McDonald, W. I., Trimble, M. R., Smith, E., & Reed, R. (1984). Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *47*, 250-255.

Greene, Y. M., Tariot, P. N., Wishart, H., Cox, C., Holt, C. J., Schwid, S. et al. (2000). A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments. *J.Clin.Psychopharmacol.*, *20*, 350-356.

Gresham, G. E., Phillips, T. F., & Labi, M. L. (1980). ADL status in stroke: relative merits of three standard indexes. *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, *61*, 355-358.

Grieve, J. (2000). *Neuropsicología para terapeutas ocupacionales: evaluación de la percepción y cognición*. Madrid: Panamericana.

Grigsby, J., Kaye, K., & Busenbark, D. (1994). Alphanumeric sequencing: a report on a brief measure of information processing used among persons with multiple sclerosis. *Percept.Mot.Skills*, *78*, 883-887.

Gronwall, D. M. (1977). Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept.Mot.Skills*, *44*, 367-373.

Grossman, M. (1998). Not all words are created equal. Category-specific deficits in central nervous system disease. *Neurology*, *50*, 324-325.

Grossman, M., Armstrong, C., Onishi, K., Thompson, H., Schaefer, B., Robinson, K. et al. (1994). Patterns of cognitive impairment in relapsing-remitting and chronic progressive multiple sclerosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, *7*, 194-210.

Grossman, M., Koenig, P., DeVita, C., Glosser, G., Moore, P., Gee, J. et al. (2003). Neural basis for verb processing in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Neuropsychology*, *17*, 658-674.

Grossman, M., Robinson, K. M., Onishi, K., Thompson, H., Cohen, J., & D'Esposito, M. (1995). Sentence comprehension in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.*, *92*, 324-331.

Grossman, R. I., Lenkinski, R. E., Ramer, K. N., Gonzalez-Scarano, F., & Cohen, J. A. (1992). MR proton spectroscopy in multiple sclerosis. *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, *13*, 1535-1543.

Gurtubay, I. G., Gila, L., Morales, G., Gallego-Cullere, J., Ayuso, M. T., & Manubens, J. M. (2000). Esclerosis múltiple y crisis epilépticas. *Rev.Neurol.*, 30, 827-832.

Hall, K. M., Hamilton, B. B., Gordon, W. A., & Zasler, N. D. (1993). Characteristics and comparisons of functional assessment indices: Disability Rating Scale, Functional Independence Measure and Functional Assessment Measure. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 8, -60.

Halliday, A. M., McDonald, W. I., & Mushin, J. (1972). Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet*, 1, 982-985.

Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *Br.J Med Psychol*, 32, 50-55.

Happé, F. (1994). *Autism: an introduction to psychological theory*. London: University College London.

Hartung, H. P. (1995). Pathogenesis of inflammatory demyelination: implications for therapy. *Curr.Opin.Neurol*, 8, 191-199.

Harwood, R. H. & Ebrahim, S. (1995). *Manual of the London Handicap Scale*. Nottingham: Department of Health Care of the Elderly.

Harwood, R. H., Rogers, A., Dickinson, E., & Ebrahim, S. (1994). Measuring handicap: the London Handicap Scale, a new outcome measure for chronic disease. *Qual.Health Care*, 3, 11-16.

Haupts, M., Calabrese, P., Greim, B., & et al. (2007). Neuropsychological findings and treatment options in multiple sclerosis. In U.K.Zettl & E.Mix (Eds.), *Multiple sclerosis: causal, symptomatic and rehabilitative treatment* (pp. 251-270). Berlin Heidelberg New York: Springer.

Hauser, S. L., Dawson, D. M., Leirich, J. R., Beal, M. F., Kevy, S. V., Propper, R. D. et al. (1983). Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N.Engl.J.Med.*, 308, 173-180.

Hawkins, S. A. & McDonnell, G. V. (1999). Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 67, 148-152.

Heaton, R. K. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test*. Odessa, F.L.: Psychological Assessment Resources.

Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., & Curtiss, G. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test manual-revised and expanded*. Odessa, F.L.: Psychological Assessment Resources.

Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., & Curtiss, G. (1997). *Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin*. Madrid: TEA ediciones.

Heaton, R. K., Nelson, L. M., Thompson, D. S., Burks, J. S., & Franklin, G. M. (1985). Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J.Consult Clin.Psychol.*, 53, 103-110.

Heaton, R. K. & Par Staff (2000). *Wisconsin Card Sorting Test: Computer Version 3 for Windows (WCST: CV3). Research Edition*. Florida: Psychological Assessment Resources Inc.

Henao, E. (2000). *Normalización piloto de pruebas neuropsicológicas ejecutivo-atencionales: Test de Stroop, Trail Making Test, Test Símbolo Dígito, Test de Cancelación de Dígitos, en una población española*. Barcelona: Universidad Autónoma.

Herholz, K. (2006). Cognitive dysfunction and emotional-behavioural changes in MS: the potential of positron emission tomography. *J.Neurol.Sci.*, 245, 9-13.

Hernández, M. A. (2000). Epidemiología de la esclerosis múltiples. Controversias y realidades. *Rev.Neurol.*, 30, 959-964.

Hernández, M. A. (2002). Epidemiology of multiple sclerosis in the Canary Islands (Spain): a study on the island of La Palma. *J Neurol*, 249, 1378-1381.

Herrero, J. S., Muñoz, D., Escriche, D., Pérez, P., Haza, M. A., & Gómez-Alonso, J. (1990). Psicosis y esclerosis múltiple. *Neurología*, 10, 407.

Hiehle, J. F., Jr., Lenkinski, R. E., Grossman, R. I., Dousset, V., Ramer, K. N., Schnall, M. D. et al. (1994). Correlation of spectroscopy and magnetization transfer imaging in the evaluation of demyelinating lesions and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Magn Reson.Med.*, 32, 285-293.

Hobart, J., Lamping, D., Fitzpatrick, R., Riazi, A., & Thompson, A. (2001). The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain*, 124, 962-973.

Hobart, J. C., Lamping, D. L., & Thompson, A. J. (1996). Evaluating neurological outcome measures: the bare essentials. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *60*, 127-130.

Hohol, M. J., Guttmann, C. R., Orav, J., Mackin, G. A., Kikinis, R., Khoury, S. J. et al. (1997). Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Arch.Neurol.*, *54*, 1018-1025.

Honer, W. G., Hurwitz, T., Li, D. K., Palmer, M., & Paty, D. W. (1987). Temporal lobe involvement in multiple sclerosis patients with psychiatric disorders. *Arch.Neurol.*, *44*, 187-190.

Horner, M. D., Flashman, L. A., Freides, D., Epstein, C. M., & Bakay, R. A. (1996). Temporal lobe epilepsy and performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *J Clin.Exp.Neuropsychol.*, *18*, 310-313.

Hughes, C., Russell, J., & Robbins, T. W. (1994). Evidence for executive dysfunction in autism. *Neuropsychologia*, *32*, 477-492.

Huijbregts, S. C., Kalkers, N. F., de Sonneville, L. M., de, G., V, Reuling, I. E., & Polman, C. H. (2004). Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*, *63*, 335-339.

Iannucci, G., Tortorella, C., Rovaris, M., Sormani, M. P., Comi, G., & Filippi, M. (2000). Prognostic value of MR and magnetization transfer imaging findings in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis at presentation. *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, *21*, 1034-1038.

Instituto Nacional de Estadística (INE) (2008). Obtenido en <http://www.ine.es> .

International Federation of Multiple Sclerosis Societies (IFMSS) (1984a). Minimal Record of Disability--1983. *Acta Neurol.Scand.Suppl*, *101*, 169-190.

International Federation of Multiple Sclerosis Societies (IFMSS) (1984b). Symposium on a minimal record of disability for multiple sclerosis. Vancouver, Canada, September 11, 12, 1983. *Acta Neurol.Scand.Suppl*, *101*, 1-217.

Iriarte, J., Subira, M. L., & Castro, P. (2000). Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Mult.Scler.*, *6*, 124-130.

Isaacs, B. & Akhtar, A. J. (1972). The set test: a rapid test of mental function in old people. *Age Ageing*, *1*, 222-226.

Ivnik, R. J. (1978). Neuropsychological stability in multiple sclerosis. *J.Consult Clin.Psychol.*, 46, 913-923.

Izquierdo, G. & Ruiz-Peña, J. L. (2003). Evaluación clínica de la esclerosis múltiple: cuantificación mediante el uso de escalas. *Rev.Neurol.*, 36, 145-152.

Janardhan, V. & Bakshi, R. (2000). Quality of life and its relationship to brain lesions and atrophy on magnetic resonance images in 60 patients with multiple sclerosis. *Arch.Neurol.*, 57, 1485-1491.

Janculjak, D., Mubrin, Z., Brinar, V., & Spilich, G. (2002). Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clin.Neurol.Neurosurg.*, 104, 221-227.

Jansen, D. A. & Cimprich, B. (1994). Attentional impairment in persons with multiple sclerosis. *J.Neurosci.Nurs.*, 26, 95-102.

Jarman, R. F., Vavrik, J., & Walton, P. D. (1995). Metacognitive and frontal lobe processes: at the interface of cognitive psychology and neuropsychology. *Genet.Soc.Gen.Psychol Monogr*, 121, 153-210.

Jeannerod, M. (2003). Consciousness of action and self-consciousness. A cognitive neuroscience approach. In J.Roessler & N.Eilan (Eds.), *Agency and self-awareness: issues in philosophy and psychology* (Oxford: Oxford University Press.

Jeannerod, M. (1997). *The cognitive neuroscience of action*. Oxford: Blackwell.

Jeannerod, M. (1994). The representing brain. Neural correlates of motor intention and imagery. *The Behavioral and Brain Sciences*, 17, 187-245.

Jensen, A. R. (1965). Scoring the Stroop test. *Acta Psychol (Amst)*, 24, 398-408.

Johnson, R. T. (1994). The virology of demyelinating diseases. *Ann.Neurol.*, 36 *Suppl*, S54-S60.

Johnson, S. K., Lange, G., DeLuca, J., Korn, L. R., & Natelson, B. (1997). The effects of fatigue on neuropsychological performance in patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. *Appl.Neuropsychol.*, 4, 145-153.

Jonsson, A., Korfitzen, E. M., Heltberg, A., Ravnborg, M. H., & Byskov-Ottosen, E. (1993). Effects of neuropsychological treatment in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol.Scand.*, 88, 394-400.

- Junqué, C. & Barroso, J. (1994). *Neuropsicología*. Madrid: Síntesis.
- Kahn, R. L., Zarit, S. H., Hilbert, N. M., & Niederehe, G. (1975). Memory complaint and impairment in the aged. The effect of depression and altered brain function. *Arch.Gen.Psychiatry*, *32*, 1569-1573.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (1997). *Neurociencia y Conducta*. Madrid: Prentice Hall.
- Kapeller, P., McLean, M. A., Griffin, C. M., Chard, D., Parker, G. J., Barker, G. J. et al. (2001). Preliminary evidence for neuronal damage in cortical grey matter and normal appearing white matter in short duration relapsing-remitting multiple sclerosis: a quantitative MR spectroscopic imaging study. *J.Neurol.*, *248*, 131-138.
- Kaplan, E. (1988). A process approach to neuropsychological assessment. In T.J.Boll & B.K.Bryant (Eds.), *Clinical neuropsychology and brain function: Research, measurement and practise* (Washington, D.C.: American Psychological Association.
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1986). *Test de vocabulario de Boston*. Madrid: Panamericana.
- Kappos, L. (1996). Combinations of drugs. *Mult.Scler.*, *1*, 400-403.
- Karatekin, C., Lazareff, J. A., & Asarnow, R. F. (2000). Relevance of the cerebellar hemispheres for executive functions. *Pediatr.Neurol.*, *22*, 106-112.
- Katz, S. (1983). Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J.Am.Geriatr.Soc.*, *31*, 721-727.
- Kendall, P. C., Hollon, S. D., Beck, A. T., Hammen, C. L., & Ingram, R. E. (1987). Issues and recommendations regarding use of the Beck Depression Inventory. *Cognitive Therapy and Research*, *11*, 289-299.
- Kent, R. D., Kent, J. F., & Rosenbek, J. C. (1987). Maximum performance tests of speech production. *J.Speech Hear.Disord.*, *52*, 367-387.
- Kesselring, J. & Klement, U. (2001). Cognitive and affective disturbances in multiple sclerosis. *J.Neurol.*, *248*, 180-183.
- Kidd, D., Barkhof, F., McConnell, R., Algra, P. R., Allen, I. V., & Revesz, T. (1999). Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain*, *122* (Pt 1), 17-26.

Klonoff, H., Clark, C., Oger, J., Paty, D., & Li, D. (1991). Neuropsychological performance in patients with mild multiple sclerosis. *J.Nerv.Ment.Dis.*, 179, 127-131.

Klosowska, D. (1976). Relation between ability to program actions and location of brain damage. *Polish Psychological Bulletin*, 7, 245-255.

Knight, R. T., Hillyard, S. A., Woods, D. L., & Neville, H. J. (1980). The effects of frontal and temporal-parietal lesions on the auditory evoked potential in man. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 50, 112-124.

Kokmen, E., Naessens, J. M., & Offord, K. P. (1987). A short test of mental status: description and preliminary results. *Mayo Clin.Proc.*, 62, 281-288.

Kokmen, E., Smith, G. E., Petersen, R. C., Tangalos, E., & Ivnik, R. C. (1991). The short test of mental status. Correlations with standardized psychometric testing. *Arch.Neurol*, 48, 725-728.

Koopmans, R. A., Li, D. K., Zhu, G., Allen, P. S., Penn, A., & Paty, D. W. (1993). Magnetic resonance spectroscopy of multiple sclerosis: in-vivo detection of myelin breakdown products. *Lancet*, 341, 631-632.

Koudriavtseva, T., Thompson, A. J., Fiorelli, M., Gasperini, C., Bastianello, S., Bozzao, A. et al. (1997). Gadolinium enhanced MRI predicts clinical and MRI disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 62, 285-287.

Kraus, J. A., Schutze, C., Brokate, B., Kroger, B., Schwendemann, G., & Hildebrandt, H. (2005). Discriminant analysis of the cognitive performance profile of MS patients differentiates their clinical course. *J Neurol*, 252, 808-813.

Kroencke, D. C., Lynch, S. G., & Denney, D. R. (2000). Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult.Scler.*, 6, 131-136.

Krupp, L. B., Alvarez, L. A., LaRocca, N. G., & Scheinberg, L. C. (1988). Fatigue in multiple sclerosis. *Arch.Neurol.*, 45, 435-437.

Krupp, L. B., Christodoulou, C., Melville, P., Scherl, W. F., MacAllister, W. S., & Elkins, L. E. (2004). Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology*, 63, 1579-1585.

Krupp, L. B. & Elkins, L. E. (2000). Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology*, 55, 934-939.

Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch.Neurol.*, *46*, 1121-1123.

Krupp, L. B., Sliwinski, M., Masur, D. M., Friedberg, F., & Coyle, P. K. (1994). Cognitive functioning and depression in patients with chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *Arch.Neurol.*, *51*, 705-710.

Kuhlmann, T. & Bruck, W. (2000). Algunos aspectos de la histopatología de la esclerosis múltiple. *Rev.Neurol.*, *30*, 1208-1212.

Kujala, P., Portin, R., & Ruutiainen, J. (1997). The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up. *Brain*, *120* (Pt 2), 289-297.

Kujala, P., Portin, R., & Ruutiainen, J. (1996b). Memory deficits and early cognitive deterioration in MS. *Acta Neurol.Scand.*, *93*, 329-335.

Kujala, P., Portin, R., & Ruutiainen, J. (1996a). Language functions in incipient cognitive decline in multiple sclerosis. *J.Neurol.Sci.*, *141*, 79-86.

Kurlat, V. L., Drake, M. A., Halfon, M. J., Allegri, R. F., Carrá, A., & Thomson, A. (2005). Perfiles cognitivos en esclerosis múltiple y epilepsia del lobulo temporal. *Revista Argentina de Neuropsicología*, *6*, 12-24.

Kuroiwa, Y., Igata, A., Itahara, K., Koshijima, S., & Tsubaki, T. (1975). Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan. Clinical analysis of 1,084 cases. *Neurology*, *25*, 845-851.

Kurtzke, J. F. (1985). Epidemiology of multiple sclerosis. In P.J.Vinken, G. W. Bruyen, & H. L. Klawans (Eds.), *Handbook of clinical neurology* (pp. 259-287). Amsterdam: Elsevier.

Kurtzke, J. F. (1961). On the evaluation of disability in multiple sclerosis. *Neurology*, *11*, 686-694.

Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, *33*, 1444-1452.

Kurtzke, J. F. (1995). MS epidemiology world wide. One view of current status. *Acta Neurol.Scand.Suppl.*, *161*, 23-33.

Kurtzke, J. F. (1955). A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology*, 5, 580-583.

Kurtzke, J. F. (1980b). Geographic distribution of multiple sclerosis: An update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurol Scand.*, 62, 65-80.

Kurtzke, J. F. (1980a). Epidemiologic contributions to multiple sclerosis: an overview. *Neurology*, 30, 61-79.

Kurtzke, J. F., Park, C. S., & Oh, S. J. (1968). Multiple sclerosis in Korea. Clinical features and prevalence. *J.Neurol.Sci.*, 6, 463-481.

Lamers, K. J., de Reus, H. P., & Jongen, P. J. (1998). Myelin basic protein in CSF as indicator of disease activity in multiple sclerosis. *Mult.Scler.*, 4, 124-126.

Landete, L. & Casanova, B. (2001). Deterioro cognitivo, formas clínicas y progresión en esclerosis múltiple. *Rev.Neurol.*, 32, 884-887.

Lang, R. J. & Frith, C. D. (1981). Learning and reminiscence in the pursuit rotor performance of normal and depressed subjects. *Personality and Individual Differences*, 2, 207-213.

Lankhorst, G. J., Jelles, F., Smits, R. C., Polman, C. H., Kuik, D. J., Pfenning, L. E. et al. (1996). Quality of life in multiple sclerosis: the disability and impact profile (DIP). *J.Neurol.*, 243, 469-474.

Larsson, H. B., Christiansen, P., Jensen, M., Frederiksen, J., Heltberg, A., Olesen, J. et al. (1991). Localized in vivo proton spectroscopy in the brain of patients with multiple sclerosis. *Magn Reson.Med.*, 22, 23-31.

Lassmann, H., Bruck, W., Lucchinetti, C., & Rodriguez, M. (1997). Remyelination in multiple sclerosis. *Mult.Scler.*, 3, 133-136.

Lawton, M. P. (1972). Assessment the competence of older people. In D.Kent, R. Kastenbaum, & S. Sherwood (Eds.), *Research, planning and action for elderly* (pp. 122-143). New York: Behavioral Publications.

Lawton, M. P. & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9, 179-186.

Lee, K. C., Caron, L., Kinnin, E., & Patterson, V. (1989). The Asworth scale: a reliable and reproducible method of measuring spasticity. *Journal of Neurology Rehabilitation*, 3, 205-209.

Leo, G. J. & Rao, S. M. (1988). Effects of intravenous physostigmine and lecithin on memory loss in multiple sclerosis: report of a pilot study. *J.Neurol.Rehab.*, 2, 123-129.

Leocani, L., Locatelli, T., Martinelli, V., Rovaris, M., Falautano, M., Filippi, M. et al. (2000). Electroencephalographic coherence analysis in multiple sclerosis: correlation with clinical, neuropsychological, and MRI findings. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 69, 192-198.

León-Carrión, J. & Barroso, J. M. (1997). *Neuropsicología del pensamiento: Control ejecutivo y lóbulo frontal*. Sevilla: Kronos.

Lethlean, J. B. & Murdoch, B. E. (1994). Naming errors in multiple sclerosis: Support of a combined semantic/perceptual deficit. *J Neuroling*, 8, 207-223.

Lethlean, J. B. & Murdoch, B. E. (1997). Performance of subjects with multiple sclerosis no test of high-level language. *Aphasiology*, 11, 39-57.

Levin, H. S., High, W. M., Goethe, K. E., Sisson, R. A., Overall, J. E., Rhoades, H. M. et al. (1987). The neurobehavioural rating scale: assessment of the behavioural sequelae of head injury by the clinician. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 50, 183-193.

Lezak, M. D. (1987). Relationship between personality disorders, social disturbances and physical disability following traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 2, 57-69.

Lezak, M. D. (1982). The problem of assessing executive functions. *International Journal of Psychology*, 17, 281-297.

Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assesment*. (3ª ed.) New York: Oxford University Press.

Lhermitte, F., Pillon, B., & Serdaru, M. (1986). Human autonomy and the frontal lobes. Part I: Imitation and utilization behavior: a neuropsychological study of 75 patients. *Ann.Neurol.*, 19, 326-334.

Lincoln, N. B., Dent, A., Harding, J., Weyman, N., Nicholl, C., Blumhardt, L. D. et al. (2002). Evaluation of cognitive assessment and cognitive intervention for people with multiple sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 72, 93-98.

Litvan, I., Grafman, J., Vendrell, P., Martinez, J. M., Junque, C., Vendrell, J. M. et al. (1988). Multiple memory deficits in patients with multiple sclerosis. Exploring the working memory system. *Arch.Neurol.*, 45, 607-610.

Liu, C., Li Wan, P. A., & Blumhardt, L. D. (1998). "Summary measure" statistic for assessing the outcome of treatment trials in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 64, 726-729.

Liu, X., Linnington, C., Webster, H. D., Lassmann, S., Yao, D. L., Hudson, L. D. et al. (1997). Insulin-like growth factor-I treatment reduces immune cell responses in acute non-demyelinative experimental autoimmune encephalomyelitis. *J.Neurosci.Res.*, 47, 531-538.

Lobo, A., Ezquerro, J., Gomez, F., Sala, J. M., & Seva, A. (1979). El Mini-Examen Cognoscitivo (un test sencillo, práctico para detectar alteraciones intelectuales en pacientes médicos). *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc.Afines*, 7, 189-202.

Loevner, L. A., Grossman, R. I., Cohen, J. A., Lexa, F. J., Kessler, D., & Kolson, D. L. (1995). Microscopic disease in normal-appearing white matter on conventional MR images in patients with multiple sclerosis: assessment with magnetization-transfer measurements. *Radiology*, 196, 511-515.

Loewen, S. C. & Anderson, B. A. (1988). Reliability of the Modified Motor Assessment Scale and the Barthel Index. *Phys.Ther.*, 68, 1077-1081.

Loonstra, A. S., Tarlow, A. R., & Sellers, A. H. (2001). COWAT metanorms across age, education, and gender. *Appl.Neuropsychol*, 8, 161-166.

Losseff, N. A., Wang, L., Lai, H. M., Yoo, D. S., Gawne-Cain, M. L., McDonald, W. I. et al. (1996a). Progressive cerebral atrophy in multiple sclerosis. A serial MRI study. *Brain*, 119 (Pt 6), 2009-2019.

Losseff, N. A., Webb, S. L., O'Riordan, J. I., Page, R., Wang, L., Barker, G. J. et al. (1996b). Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis. A new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression. *Brain*, 119 (Pt 3), 701-708.

Lublin, F. D. & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46, 907-911.

Lucchinetti, C. F., Bruck, W., Rodriguez, M., & Lassmann, H. (1996). Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicates heterogeneity on pathogenesis. *Brain Pathol.*, 6, 259-274.

Luria, A. R. (1966b). *Higher cortical functions in man*. New York: Basic Books.

Luria, A. R. (1966a). *Human brain and psychological processes*. New York: Harper & Row.

Luria, A. R. (1973). *The working brain*. New York: Basic Books.

Luria, A. R. (1974). *El cerebro en acción*. Barcelona: Fontanella.

Luria, A. R. (1988). El cerebro en acción. In (5ª ed., pp. 43-99). Barcelona: Martinez Roca.

Luria, A. R., Pribram, K. M., & Homs kaya, E. D. (1964). An experimental analysis of the behavioral disturbance produced by a left frontal arachnoidal endothelioma. *Neuropsychologia*, 2, 257-280.

Lynch, S. G., Parmenter, B. A., & Denney, D. R. (2005). The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult.Scler.*, 11, 469-476.

Mahler, M. E. (1992). Behavioral manifestations associated with multiple sclerosis. *Psychiatr.Clin.North Am.*, 15, 427-438.

Mahoney, F. I. & Barthel, D. W. (1965). Functional evaluation: The Barthel index. *Md State Med.J.*, 14, 61-65.

Mallada-Frechin, J., Matias-Guiu, G. J., Martin, R., Lopez-Arlandis, J. M., Camacho-Cuartero, J. M., Beltran, I. et al. (2000a). Prevalencia de la esclerosis múltiple en el área sanitaria de Alcoy. *Rev.Neurol.*, 30, 1131-1134.

Mallada-Frechin, J., Matias-Guiu, J., Martin, R., Lopez-Arlandis, J. M., Camacho-Cuartero, J. M., Beltran, I. et al. (2000b). Incidencia de la esclerosis múltiple en el área sanitaria de Alcoy. Estudio de 12 años (1986-1997). *Rev Neurol*, 30, 1128-1131.

Manubens, J. M., Martínez-Lage, P., Martínez-Lage, J. M., Larumbe, R., Muruzabal, J., Martínez-Gonzalez, M. A. et al. (1998). Variación de las puntuaciones en

el Mini-Mental-State con la edad y el nivel educativo. Datos normalizados en la población mayor de 70 años de Pamplona. *Neurologia*, 13, 111-119.

Mariani, C., Farina, E., Cappa, S. F., Anzola, G. P., Faglia, L., Bevilacqua, L. et al. (1991). Neuropsychological assessment in multiple sclerosis: a follow-up study with magnetic resonance imaging. *J.Neurol.*, 238, 395-400.

Marrie, R. A., Wolfson, C., Sturkenboom, M. C., Gout, O., Heinzlef, O., Roullet, E. et al. (2000). Multiple sclerosis and antecedent infections: a case-control study. *Neurology*, 54, 2307-2310.

Marschark, M., Richman, C. L., Yuille, J. C., & Hunt, R. R. (1987). The role of imagery in memory: on shared and distinctive information. *Psychol.Bull.*, 102, 28-41.

Martín, R., McFarland, H. F., & McFarlin, D. E. (1992). Immunological aspects of demyelinating diseases. *Annu.Rev.Immunol.*, 10, 153-187.

Martínez-Martín, P. (2001). Esclerosis múltiple y calidad de vida. *Revista de Neurología*, 32, 733.

Martínez-Martín, P. (1999). Calidad de vida y enfermedad de Parkinson. *Neurologia*, 14, 164-171.

Martino, G., Furlan, R., & Poliani, P. L. (2000). El significado patógeno de la inflamación en la esclerosis múltiple. *Rev.Neurol.*, 30, 1213-1217.

Martyn, C. (1990). Epidemiology of multiple sclerosis. In W.B.Matthews, A. Compston, I. V. Allen, & C. N. Martyn (Eds.), *McAlpine's multiple sclerosis* (Edinburgh: Churchill Livingstone).

Mateer, A. & Wishaw, D. (1991). Effects of frontal lobe injury in childhood. *Developmental Neuropsychology*, 7, 359-376.

Matthews, P. M., Francis, G., Antel, J., & Arnold, D. L. (1991). Proton magnetic resonance spectroscopy for metabolic characterization of plaques in multiple sclerosis. *Neurology*, 41, 1251-1256.

Matthews, W. B. (1998). Symptoms and signs of multiple sclerosis. In A.Compston, G.Ebers, H.Lassmann, I.McDonald, W.B.Matthews, & H.Wekerle (Eds.), *Mc Alpine's multiple sclerosis* (pp. 145-190). Edinburgh & London: Churchill Livingstone.

Mäurer, M. & Rieckmann (2000). Relapsing-remitting multiple sclerosis. What is the potential for combination therapy. *BioDrugs*, 13, 149-158.

McAlpine, D. & Compston, N. (1952). Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis. *Q.J.Med.*, 21, 135-167.

McAlpine, D., Lumsden, C. E., & Acheson, E. D. (1972). *Multiple sclerosis: a reappraisal*. Edinburgh: Churchill Livingstone.

McCarthy, M., Beaumont, J. G., Thompson, R., & Peacock, S. (2005). Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. *Arch.Clin Neuropsychol*, 20, 705-718.

McCarthy, R. & Warrington, E. K. (1985). Category specificity in an agrammatic patient: the relative impairment of verb retrieval and comprehension. *Neuropsychologia*, 23, 709-727.

McCaughey, W. T. E. (1961). The pathological spectrum of Huntington's Chorea. *J.Nerv.Ment.Dis.*, 133, 91-103.

McDonald, I. (1998). Pathophysiology. In A.Compston, G.Ebers, H.Lassmann, I.McDonald, W.B.Matthews, & H.Wekerle (Eds.), *Mc Alpine's multiple sclerosis* (3^a ed., pp. 359-378). Edinburgh & London: Churchill Livingstone.

McDonald, W. I. (2000). Relapse, remission, and progression in multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.*, 343, 1486-1487.

McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D. et al. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann.Neurol.*, 50, 121-127.

McDonald, W. I. & Halliday, A. M. (1977). Diagnosis and classification of multiple sclerosis. *Br.Med.Bull.*, 33, 4-9.

McDonald, W. I., Miller, D. H., & Barnes, D. (1992). The pathological evolution of multiple sclerosis. *Neuropathol.Appl.Neurol.*, 18, 319-334.

McDowell, S., Whyte, J., & D'Esposito, M. (1998). Differential effect of a dopaminergic agonist on prefrontal function in traumatic brain injury patients. *Brain*, 121 (Pt 6), 1155-1164.

McEvoy, R. E., Rogers, S. J., & Pennington, B. F. (1993). Executive function and social communication deficits in young autistic children. *J.Child Psychol.Psychiatry*, *34*, 563-578.

McMillan, S. A., McDonnell, G. V., Douglas, J. P., & Hawkins, S. A. (2000). Evaluation of the clinical utility of cerebrospinal fluid (CSF) indices of inflammatory markers in multiple sclerosis. *Acta Neurol.Scand.*, *101*, 239-243.

McNair, D. M., Lorr, M., & Droppleman, L. F. (1992). Profile of Mood States (POMS). In (San Diego: Educational and Industrial Testing Service.

Mecklinger, A. D., von Cramon, D. Y., Springer, A., & Matthes-von, C. G. (1999). Executive control functions in task switching: evidence from brain injured patients. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *21*, 606-619.

Melzack, R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*, *1*, 277-299.

Mesulam, M. M. (1985). Patterns in behavioral neuroanatomy: association areas, the limbic system, and hemispheric specialization. In M.M.Mesulam (Ed.), *Principles of Behavioral Neurology* (Philadelphia: FA Davis.

Mesulam, M. M. (1981). A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann.Neurol.*, *10*, 309-325.

Mesulam, M. M. (1986). Frontal cortex and behavior. *Ann.Neurol.*, *19*, 320-325.

Miceli, G., Silveri, M. C., Villa, G., & Caramazza, A. (1984). On the basis for the agrammatic's difficulty in producing main verbs. *Cortex*, *20*, 207-220.

Mickey, M. R., Ellison, G. W., & Myers, L. W. (1984). An illness severity score for multiple sclerosis. *Neurology*, *34*, 1343-1347.

Miller, D. H., Austin, S. J., Connelly, A., Youl, B. D., Gadian, D. G., & McDonald, W. I. (1991). Proton magnetic resonance spectroscopy of an acute and chronic lesion in multiple sclerosis. *Lancet*, *337*, 58-59.

Miller, D. H., Barkhof, F., & Nauta, J. J. (1993). Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis. *Brain*, *116* (Pt 5), 1077-1094.

Miller, D. H., Grossman, R. I., Reingold, S. C., & McFarland, H. F. (1998). The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain*, *121* (Pt 1), 3-24.

Miller, D. J., Asakura, K., & Rodriguez, M. (1995). Experimental strategies to promote central nervous system remyelination in multiple sclerosis: insights gained from the Theiler's virus model system. *J.Neurosci.Res.*, *41*, 291-296.

Miller, E. (1980). Cognitive assessment of the older adult. In J.E.Birren & R.B.Sloane (Eds.), *Handbook of Mental Health and Aging* (Englewood Cliffs: Prentice-Hall.

Miller, E. K. (2000). The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat.Rev.Neurosci.*, *1*, 59-65.

Miller, E. K. & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu.Rev.Neurosci.*, *24*, 167-202.

Miller, W. R. & Brown, J. M. (1991). Self-regulation as a conceptual basis for the prevention of addictive behaviours. In N.Heather, W.R.Miller, & J.Greeley (Eds.), *Self-control and the Addictive Behaviours*. (Australia: Maxwell Macmillan Publishing.

Milner, B. (1971). Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br.Med.Bull.*, *27*, 272-277.

Minden, S., Frumin, M., & Erb, J. L. (2003). Treatment of disorders of mood and affect in multiple sclerosis. In R.A.Rudick & J.A.Cohen (Eds.), *Multiple Sclerosis Therapeutics* (2^a ed., New York, NT: Martin Dunitz.

Minden, S. L., Orav, J., & Reich, P. (1987). Depression in multiple sclerosis. *Gen.Hosp.Psychiatry*, *9*, 426-434.

Minden, S. L. & Schiffer, R. B. (1990). Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research. *Arch.Neurol.*, *47*, 98-104.

Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognit.Psychol*, *41*, 49-100.

Miyake, A., Friedman, N. P., Rettinger, D. A., Shah, P., & Hegarty, M. (2001). How are visuospatial working memory, executive functioning, and spatial abilities related? A latent-variable analysis. *J Exp Psychol Gen.*, *130*, 621-640.

Modrego Pardo, P. J., Latorre, M. A., López, A., & Errea, J. M. (1997). Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel, Spain. *J.Neurol.*, *244*, 182-185.

Mohr, D. C. & Goodkin, D. E. (1999). Treatment of depression in multiple sclerosis: Review and metaanalysis. *Clinical Psychology: Science and Practice*, *6*, 1-9.

Mohr, D. C., Goodkin, D. E., Likosky, W., Beutler, L., Gatto, N., & Langan, M. K. (1997). Identification of Beck Depression Inventory items related to multiple sclerosis. *J.Behav.Med.*, *20*, 407-414.

Mohr, D. C., Hart, S. L., Julián, L., Cox, D., & Pelletier, D. (2004). Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ*, *328*, 731.

Moller, A., Wiedemann, G., Rohde, U., Backmund, H., & Sonntag, A. (1994). Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. *Acta Psychiatr.Scand.*, *89*, 117-121.

Molyneux, P. D., Filippi, M., Barkhof, F., Gasperini, C., Yousry, T. A., Truyen, L. et al. (1998). Correlations between monthly enhanced MRI lesion rate and changes in T2 lesion volume in multiple sclerosis. *Ann.Neurol.*, *43*, 332-339.

Montalban, X. & Rio, J. (2006). Interferons and cognition. *J.Neurol.Sci.*, *245*, 137-140.

Montgomery, G. K. (1995). A multi-factor account of disability after brain injury: implications for neuropsychological counselling. *Brain Inj.*, *9*, 453-469.

Moreau, T., Blanc, S., Riche, G., & et al. (1999). ERAZISMUS: early azathioprine versus beta-interferon treatment in multiple sclerosis: results of a pilot safety study. *Journal of Neurology*, *246*, S36.

Moreau, T., Sochurkova, D., Lemesle, M., Madinier, G., Billiar, T., Giroud, M. et al. (1998). Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations. *Epilepsia*, *39*, 893-896.

Moreira, M. A., Tilbery, C. P., Lana-Peixoto, M. A., Mendes, M. F., Kaimen-Maciel, D. R., & Callegaro, D. (2002). Aspectos historicos de la esclerosis múltiple. *Rev.Neurol.*, *34*, 379-383.

Morris, J. C., Mohs, R. C., Rogers, H., Fillenbaum, G., & Heyman, A. (1988). Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and

neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol.Bull.*, 24, 641-652.

Moskowitz, E. (1985). PULSES profile in retrospect. *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, 66, 647-648.

Moskowitz, E. & McCann, C. B. (1957). Classification of disability in the chronically ill and aging. *J.Chronic.Dis.*, 5, 342-346.

Moya, G., Julián-Ramo, S., & Martínez-Fuertes, L. (1966). Estudio de neurología social (los problemas económico sociales de la esclerosis múltiple. *Rev Sanid.Hig.Publica (Madr.)*, 40, 248-285.

Multiple Sclerosis International Federation (MSIF) (2008). Mundo de la esclerosis múltiple. Obtenido en <http://www.msif.org/es> .

Mumford, C. J. & Compston, A. (1993). Problems with rating scales for multiple sclerosis: a novel approach--the CAMBS score. *J.Neurol.*, 240, 209-215.

Muñoz-Céspedes, J. M., Miguel-Tobal, J. J., & Cano, A. (2000). Evaluación de las alteraciones emocionales en personas con TCE. *Psicothema*, 12, 99-106.

Murray, T. J. (1995). The psychosocial aspects of multiple sclerosis. *Neurol Clin*, 13, 197-223.

Nadeau, S. E. & Crosson, B. (1997). Subcortical aphasia. *Brain Lang*, 58, 355-402.

Narayana, P. A., Wolinsky, J. S., Jackson, E. F., & McCarthy, M. (1992). Proton MR spectroscopy of gadolinium-enhanced multiple sclerosis plaques. *J.Magn Reson.Imaging*, 2, 263-270.

National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2002). *Esclerosis Múltiple: Esperanza en la investigación*. Bethesda, MD: National Institutes of Health.

Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, 12, 313-324.

Nelson, H. E. & Willison, J. R. (1991). *The revised National Adult Reading Test - Test Manual*. Windsor: NFER-Nelson Publishing Co. Ltd.

Nieto, A., Sánchez, M. P., Barroso, J., Olivares, T., & Hernández, M. A. (2008). Alteraciones cognitivas en etapas iniciales de la esclerosis múltiple y su relación con el estado de ánimo, variables demográficas y clínicas. *Psicothema*, 20, n° 4, 583-588.

Nocentini, U., Rossini, P. M., Carlesimo, G. A., Graceffa, A., Grasso, M. G., Lupoi, D. et al. (2001). Patterns of cognitive impairment in secondary progressive stable phase of multiple sclerosis: correlations with MRI findings. *Eur.Neurol*, 45, 11-18.

Noe, E., Ferri, J., Caballero, M. C., Villodre, R., Sanchez, A., & Chirivella, J. (2005). Self-awareness after acquired brain injury--predictors and rehabilitation. *J Neurol*, 252, 168-175.

Norman, D. A. (1985). Twelve issues for cognitive science. In A.M.Aitkenhead & J.M.Slack (Eds.), *Issues in Cognitive Modeling* (pp. 309-336). London: Lawrence Erlbaum.

Norman, D. A. & Shallice, T. (1986). Attention to action: willed and automatic control of behavior. In R.J.Davidson, G.E.Schwartz, & D.Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation* (New York: Plenum Press.

Noseworthy, J. H. (1994). Clinical scoring methods for multiple sclerosis. *Ann.Neurol.*, 36 *Suppl*, S80-S85.

Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., & Weinshenker, B. G. (2000). Multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.*, 343, 938-952.

Noseworthy, J. H., O'Brien, P. C., Van Engelen, B. G., & Rodriguez, M. (1994). Intravenous immunoglobulin therapy in multiple sclerosis: progress from remyelination in the Theiler's virus model to a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 57 *Suppl*, 11-14.

Nyenhuis, D. L., Luchetta, T., Yamamoto, C., Terrien, A., Bernardin, L., Rao, S. M. et al. (1998). The development, standardization, and initial validation of the Chicago Multiscale Depression Inventory. *J.Pers.Assess.*, 70, 386-401.

Nyenhuis, D. L., Rao, S. M., Zajacka, J. M., Luchetta, T., Bernardin, L., & Garron, D. C. (1995). Mood disturbance versus other symptoms of depression in multiple sclerosis. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, 1, 291-296.

O'Riordan, J. I., Losseff, N. A., Phatouros, C., Thompson, A. J., Moseley, I. F., MacManus, D. G. et al. (1998). Asymptomatic spinal cord lesions in clinically isolated optic nerve, brain stem, and spinal cord syndromes suggestive of demyelination. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 64, 353-357.

Obler, L. J. (1983). Language and brain dysfunction. In S.J.Segalowitz (Ed.), *Language functions and brain organisation* (New York: Academic Press.

Oehninger, C., Rega, I., & Ketzoian, C. (2000). Multiple sclerosis in South America. *Rev.Neurol.(Paris)*, 156, 3S163.

Olafsson, E., Benedikz, J., & Hauser, W. A. (1999). Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis: a population-based study in Iceland. *Epilepsia*, 40, 745-747.

Ombredane, A. (1929). *Les troubles mentaux de la sclerose en plaques*. Paris: PUF.

Osterriech, P. A. (1945). Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie*, 30, 205-353.

Ozonoff, S. (1995). Reliability and validity of the Wisconsin Card Sorting Test in studies of autism. *Neuropsychology*, 9, 491-500.

Ozonoff, S. & Strayer, D. L. (1997). Inhibitory function in nonretarded children with autism. *J.Autism Dev.Disord.*, 27, 59-77.

Paivio, A. (1971). *Imagery and Verbal Processes*. New York: Holt, Rinehart, and Winston.

Parks, R. W., Loewenstein, D. A., Dodrill, K. L., Barker, W. W., Yoshii, F., Chang, J. Y. et al. (1988). Cerebral metabolic effects of a verbal fluency test: a PET scan study. *J Clin Exp Neuropsychol*, 10, 565-575.

Parmenter, B. A., Denney, D. R., & Lynch, S. G. (2003). The cognitive performance of patients with multiple sclerosis during periods of high and low fatigue. *Mult.Scler.*, 9, 111-118.

Pascual Millan, L. F., Martinez Quiñones, J. V., Modrego Pardo, P., Mostacero Miguel, E., Lopez del Val, J., & Morales Asin, F. (1990). El set-test en el diagnóstico de la demencia. *Neurologia*, 5, 82-85.

Passler, M. A., Isaac, W., & Hynd, G. W. (1985). Neuropsychological development of behaviour attributed to frontal lobe. *Developmental Neuropsychology*, 1, 349-370.

Patrick, D. L. & Erickson, P. (1993). *Health state and health policy: Quality of life in health care evaluation and resource allocation*. New York: Oxford University Press.

Patti, F., Failla, G., Ciancio, M. R., L'Episcopo, M. R., & Reggio, A. (1998). Neuropsychological, neuroradiological and clinical findings in multiple sclerosis. A 3 year follow-up study. *Eur.J.Neurol.*, 5, 283-286.

Paty, D. W., Hartung, H. P., Ebers, G. C., Soelberg-Sorensen, P., Abramsky, O., Kesslering, J. et al. (1999). Management of relapsing-remitting multiple sclerosis: diagnosis and treatment guidelines. *European Journal of Neurology*, 6, S1-S35.

Patzold, T., Schwengelbeck, M., Ossege, L. M., Malin, J. P., & Sindern, E. (2002). Changes of the MS functional composite and EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol.Scand.*, 105, 164-168.

Patzold, U., Haller, P., Haas, J., Pocklington, P., & Deicher, H. (1978). [Treatment of multiple sclerosis with levamisole and azathioprine. Comparison of the effectiveness, of an 'immunostimulative' and 'immunosuppressive' treatment (author's transl)]. *Nervenarzt*, 49, 285-294.

Paul, R. H., Beatty, W. W., Schneider, R., Blanco, C., & Hames, K. (1998). Impairments of attention in individuals with multiple sclerosis. *Mult.Scler.*, 4, 433-439.

Paul, R. H., Blanco, C. R., Hames, K. A., & Beatty, W. W. (1997). Autobiographical memory in multiple sclerosis. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, 3, 246-251.

Pelegrín-Valero, C. (1995). *Neuropsiquiatría del daño prefrontal en los TCE: validación española de la entrevista de Iowa*. Facultad de Medicina, Zaragoza.

Pelosi, L., Geesken, J. M., Holly, M., Hayward, M., & Blumhardt, L. D. (1997). Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain*, 120 (Pt 11), 2039-2058.

Peña-Casanova, J. (1990). *Programa integrado de Exploración neuropsicológica. Test Barcelona*. Barcelona: Masson.

Peña-Casanova, J., Gramunt, N., & Gich, J. (2004). *Test neuropsicológicos: Fundamentos para una neuropsicología clínica basada en evidencias*. Barcelona: Masson.

Peñacoba, C., Velasco, L., & Moreno-Rodríguez, R. (2007). Abordaje psicológico de la esclerosis múltiple. In N. Máximo (Ed.), *Neurorrehabilitación en la Esclerosis Múltiple* (pp. 61-83). Madrid: Editorial universitaria Ramón Areces.

Penner, I. K. & Kappos, L. (2006). Retraining attention in MS. *J.Neurol.Sci.*, 245, 147-151.

Penner, I. K., Kappos, L., & Opwis, K. (2005). Induced changes in brain activation using a computerized attention training in patients with Multiple Sclerosis (MS). In K. Opwis & I. K. Penner (Eds.), *Proceedings of Kog Wis05. The German Cognitive Science Conference* (pp. 201-206). Schwabe: Basel.

Penner, I. K., Rausch, M., Kappos, L., Opwis, K., & Radu, E. W. (2003). Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *J.Neurol.*, 250, 461-472.

Perea, M. V., Ladera, V., & Rodríguez, M. A. (2005). Fluencia de acciones en personas mayores. *Psicothema*, 17, n° 2, 263-266.

Perea, M. V., Ladera, V., & Echeandía, C. (2001). *Neuropsicología. Libro de Trabajo*. Salamanca: Armarú Ediciones y Autores.

Pereiro, A. X. & Juncos, O. (2003). Relación entre cambios cognitivos y lenguaje narrativo en la vejez. *Psicothema*, 15 (1), 71-74.

Perron, H., Firouzi, R., Tuke, P., Garson, J. A., Michel, M., Beseme, F. et al. (1997a). Cell cultures and associated retroviruses in multiple sclerosis. Collaborative Research Group on MS. *Acta Neurol.Scand.Suppl*, 169, 22-31.

Perron, H., Garson, J. A., Bedin, F., Beseme, F., Paranhos-Baccala, G., Komurian-Pradel, F. et al. (1997b). Molecular identification of a novel retrovirus repeatedly isolated from patients with multiple sclerosis. The Collaborative Research Group on Multiple Sclerosis. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 94, 7583-7588.

Perron, H., Perin, J. P., Rieger, F., & Alliel, P. M. (2000). Particle-associated retroviral RNA and tandem RGH/HERV-W copies on human chromosome 7q: possible components of a 'chain-reaction' triggered by infectious agents in multiple sclerosis? *J.Neurovirol.*, 6 Suppl 2, S67-S75.

Peyser, J. M., Edwards, K. R., Poser, C. M., & Filskov, S. B. (1980). Cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Arch.Neurol.*, 37, 577-579.

Peyser, J. M., Rao, S. M., LaRocca, N. G., & Kaplan, E. (1990). Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch.Neurol.*, *47*, 94-97.

Pfennings, L. E., van der Ploeg, H. M., Cohen, L., Bramsen, I., Polman, C. H., Lankhorst, G. J. et al. (1999). A health-related quality of life questionnaire for multiple sclerosis patients. *Acta Neurol.Scand.*, *100*, 148-155.

Phillips, M. D., Grossman, R. I., Miki, Y., Wei, L., Kolson, D. L., van Buchem, M. A. et al. (1998). Comparison of T2 lesion volume and magnetization transfer ratio histogram analysis and of atrophy and measures of lesion burden in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, *19*, 1055-1060.

Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., Koller, W. C., & Troster, A. I. (1999). Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *J Clin.Exp.Neuropsychol.*, *21*, 435-443.

Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., & Troster, A. I. (2004). Action verbal fluency normative data for the elderly. *Brain Lang*, *89*, 580-583.

Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., & Troster, A. I. (1999). Action (verb naming) fluency as an executive function measure: convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia*, *37*, 1499-1503.

Pina, M. A., Ara, J. R., Modrego, P. J., Morales, F., & Capablo, J. L. (1998). Prevalence of multiple sclerosis in the sanitary district of Calatayud, Northern Spain: is Spain a zone of high risk for this disease? *Neuroepidemiology*, *17*, 258-264.

Pineda, D. (1996). Disfunción ejecutiva en niños con trastornos por deficiencia atencional con hiperactividad (TDAH). *Acta Neurol Colombiana*, *12*, 19-25.

Pineda, D., Ardila, A., Rosselli, M., Cadavid, C., Mancheno, S., & Mejia, S. (1998). Executive dysfunctions in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Neurosci.*, *96*, 177-196.

Pineda, D., Cadavid, C., & Mancheno, S. (1996). Características de la función ejecutiva en niños con deficiencia atencional e hiperactividad (DAH). *Acta Neurol Colombiana*, *12*, 187-196.

Pineda, D., Merchán, V., Rosselli, M., & Ardila, A. (2000). Estructura factorial de la función ejecutiva en estudiantes universitarios jóvenes. *Revista de Neurología*, *31*, 1112-1118.

Pineda, D. A. (2000). La función ejecutiva y sus trastornos. *Rev.Neurol.*, 30, 764-768.

Plohmann, A. M., Kappos, L., Ammann, W., Thordai, A., Wittwer, A., Huber, S. et al. (1998). Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 64, 455-462.

Polman, C. H. & Hartung, H. P. (1995). The treatment of multiple sclerosis: current and future. *Curr.Opin.Neurol.*, 8, 200-209.

Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L. et al. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann.Neurol.*, 58, 840-846.

Porcel, J., Barrios, M., Borrás, C., & Guardia, J. (1998). La memoria en la esclerosis múltiple: revisión sobre aspectos de rendimiento y relación con variables clínicas y de neuroimagen. *Rev.Neurol.*, 27, 1034-1042.

Portellano, J. A. (2005). *Cómo desarrollar la Inteligencia*. Madrid: Somos-Psicología.

Poser, C. M. (1995). Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? An essay in medical history. *Acta Neurol.Scand.Suppl*, 161, 11-22.

Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L., McDonald, W. I., Davis, F. A., Ebers, G. C. et al. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann.Neurol.*, 13, 227-231.

Pozzilli, C., Passafiume, D., Bernardi, S., Pantano, P., Incoccia, C., Bastianello, S. et al. (1991). SPECT, MRI and cognitive functions in multiple sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 54, 110-115.

Pressley, M., Borkowski, J. G., & Johnson, C. J. (1987). The development of good strategy use: Imagery and related mnemonic strategies. In M.A.McDaniel & M.Pressley (Eds.), *Imagery and Related Mnemonic Processes. Theories, Individual Differences and Applications* (pp. 274-297). New York: Springer-Verlag.

Prieto-González, J. M. (2000). Escalas de valoración funcional en la esclerosis múltiple. *Rev.Neurol.*, 30, 1246-1252.

Quesada, M. A., Izquierdo, G., Bautista, J., & Chinchon, I. (1995). Polineuropatía crónica desmielinizante asociada a esclerosis múltiple: un paciente y dos enfermedades. *Rev.Neurol.*, 23, 1053-1055.

Quintana, J. & Fuster, J. M. (1999). From perception to action: temporal integrative functions of prefrontal and parietal neurons. *Cereb.Cortex*, 9, 213-221.

Ramo-Tello, C. & León-Colombo, T. (2000). ¿Qué tratamiento debemos emplear actualmente en la esclerosis múltiple? *Rev.Neurol.*, 30, 993-995.

Ramo-Tello, C. & Uclés, A. (1999). Vivir con esclerosis múltiple. *Continua Neurológica*, 2, 11-22.

Rankin, J. (1957). Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott.Med.J.*, 2, 200-215.

Rao, S. M. (2004). Cognitive function in patients with multiple sclerosis: Impairment and treatment. *Int MS Care*, 1, 9-22.

Rao, S. M. (2000). Aspectos neuropsicológicos de la esclerosis múltiple. In C.S.Raine, H.F.McFarlan, & W.W.Tourtellotte (Eds.), *Esclerosis Múltiple: bases clínicas y patogénicas* (pp. 357-363). Madrid: EDIMSA.

Rao, S. M. (1986). Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, 8, 503-542.

Rao, S. M. & Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society (1990). *A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis*. Milwaukee: Medical College of Wisconsin.

Rao, S. M., Grafman, J., DiGiulio, D., Mittemberg, W., Bernardin, L., Leo, G. et al. (1993a). Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding and implicit learning. *Neuropsychology*, 7, 364-374.

Rao, S. M., Hammeke, T. A., McQuillen, M. P., Khatri, B. O., & Lloyd, D. (1984). Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Arch.Neurol.*, 41, 625-631.

Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991a). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41, 685-691.

Rao, S. M., Leo, G. J., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991b). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41, 692-696.

Rao, S. M., Leo, G. J., Haughton, V. M., St Aubin-Faubert, P., & Bernardin, L. (1989a). Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*, *39*, 161-166.

Rao, S. M., Leo, G. J., & St Aubin-Faubert, P. (1989b). On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *11*, 699-712.

Rao, S. M., Reingold, S. C., Ron, M. A., Lyon-Caen, O., & Comi, G. (1993b). Workshop on Neurobehavioral Disorders in Multiple Sclerosis. Diagnosis, underlying disease, natural history, and therapeutic intervention, Bergamo, Italy, June 25-27, 1992. *Arch.Neurol.*, *50*, 658-662.

Raven, J. C. (1976). *Standard Progressive Matrices*. Oxford, England: Oxford Psychologists Press.

Ravnborg, M., Gronbech-Jensen, M., & Jonsson, A. (1997). The MS Impairment Scale: a pragmatic approach to the assessment of impairment in patients with multiple sclerosis. *Mult.Scler.*, *3*, 31-42.

Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skill*, *8*, 271-276.

Reitan, R. M. (1992). *Trail Making Test. Manual for Administration and Scoring*. Reitan Neuropsychology Laboratory.

Reitan, R. M. & Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Tucson, AZ: Clinical Neuropsychological Press.

Renom, M. (2005). *Logopedia y enfermedades neurodegenerativas*. Obtenido en http://sid.usal.es/idocs/F8/8.2.1.2-139/149/58_59_logopedia.pdf.

Renom, M., Ganty, G., Hartelius, L., Lafortune, M., Nota, Y., & Warinowski, E. L. (1999). *Asssment of communication habilitéis in MS*. Obtenido en <http://www.uninet.edu/union99/congress/confs/em/02Renom.html>.

Renom, M. & Sastre-Garriga, J. (2006). Apoyo neuropsicológico en la esclerosis múltiple. Obtenido en http://ww2.ttmed.com/sinsecc.cfm?http://ww2.ttmed.com/esclerosis_multiple/articulos.cfm?ID_Dis=178&ID_cou=20&ID_dis=178&ID_cou=20.

Reuben, D. B., Laliberte, L., Hiris, J., & Mor, V. (1990). A hierarchical exercise scale to measure function at the Advanced Activities of Daily Living (AADL) level. *J.Am.Geriatr.Soc.*, *38*, 855-861.

Rey, A. (1977). *Test de copia de una figura compleja*. (2ª ed.) Madrid: TEA ediciones.

Rey, A. (1942). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, 28, 286-340.

Rhoades, H. M. & Overall, J. E. (1988). The semistructured BPRS interview and rating guide. *Psychopharmacol.Bull.*, 24, 101-104.

Richardson, J. T. (1995). The efficacy of imagery mnemonics in memory remediation. *Neuropsychologia*, 33, 1345-1357.

Richardson, J. T., Robinson, A., & Robinson, I. (1997). Cognition and multiple sclerosis: a historical analysis of medical perceptions. *J.Hist Neurosci.*, 6, 302-319.

Richardson, J. T. E. (1980). *Mental Imagery and Human Memory*. London: Macmillan.

Ricker, J. H. & Axelrod, B. N. (1994). Analysis of an Oral Paradigm for the Trail Making Test. *Assessment.*, 1, 47-52.

Rieckmann, P., Altenhofen, B., Riegel, A., Kallmann, B., & Felgenhauer, K. (1998). Correlation of soluble adhesion molecules in blood and cerebrospinal fluid with magnetic resonance imaging activity in patients with multiple sclerosis. *Mult.Scler.*, 4, 178-182.

Riege, W. H. (1982). Self-report and tests of memory aging. *Clinical Gerontology*, 1, 23-36.

Riise, T., Gronning, M., Fernandez, O., Lauer, K., Midgard, R., Minderhoud, J. M. et al. (1992). Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol.Scand.*, 85, 212-218.

Ríos, M., Periañez, J. A., & Muñoz-Céspedes, J. M. (2004). Attentional control and slowness of information processing after severe traumatic brain injury. *Brain Inj.*, 18, 257-272.

Ríos-Lago, M. & Muñoz-Céspedes, J. M. (2004). La atención y el control ejecutivo después de un TCE. In Madrid: Fundación Mapfre Medicina.

Ritvo, P. G., Fischer, J. S., & Miller, D. M. (1997). *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI): a user's manual*. New York: National Multiple Sclerosis Society.

Rivera, V. M. (2001b). Tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple. *Rev.Neurol.*, *32*, 285-288.

Rivera, V. M. (2001a). Neuroimagen de la esclerosis múltiple. *Rev.Neurol.*, *32*, 283-285.

Rivera-Navarro, J., Benito-León, J., & Morales-González, J. M. (2001). Hacia la búsqueda de dimensiones más específicas en la medición de la calidad de vida en la esclerosis múltiple. *Rev.Neurol.*, *32*, 705-713.

Robbins, T. W. & Everitt, B. J. (1999). Interaction of the dopaminergic system with mechanisms of associative learning and cognition: Implication for drug abuse. *Psychological Sciences*, *10*, 199-202.

Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Sahakian, B. J., Lawrence, A. D., McInnes, L. et al. (1998). A study of performance on tests from the CANTAB battery sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: implications for theories of executive functioning and cognitive aging. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, *4*, 474-490.

Robertson, I. H. & Murre, J. M. (1999). Rehabilitation of brain damage: brain plasticity and principles of guided recovery. *Psychol Bull.*, *125*, 544-575.

Robertson, N. P., Clayton, D., Fraser, M., Deans, J., & Compston, D. A. (1996). Clinical concordance in sibling pairs with multiple sclerosis. *Neurology*, *47*, 347-352.

Robinson, A. L., Heaton, R. K., Lehman, R. A., & Stilson, D. W. (1980). The utility of the Wisconsin Card Sorting Test in detecting and localizing frontal lobe lesions. *J Consult Clin.Psychol*, *48*, 605-614.

Rodriguez, M. & Miller, D. J. (1994). Immune promotion of central nervous system remyelination. In F.J.Seil (Ed.), *Progress in brain research* (pp. 343-355). Elsevier Science B.V.

Rodriguez, M., Siva, A., Ward, J., Stolp-Smith, K., O'Brien, P., & Kurland, L. (1994). Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology*, *44*, 28-33.

Ron, M. A., Callanan, M. M., & Warrington, E. K. (1991). Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study. *Psychol.Med.*, 21, 59-68.

Ron, M. A. & Feinstein, A. (1992). Multiple sclerosis and the mind. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 55, 1-3.

Rose, A. S., Ellison, G. W., Myers, L. W., & Tourtellotte, W. W. (1976). Criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology*, 26, 20-22.

Roselló, J. (1997). *Psicología de la Atención. Introducción al estudio del mecanismo atencional*. Madrid: Pirámide.

Rosselli, M. (2004). Neuropsicología infantil: maduración cerebral y desarrollo cognoscitivo. In *Jornadas de Neuropsicología*. Universidad de Salamanca.

Rosselli, M., Ardila, A., & Rosas, P. (1990). Neuropsychological assessment in illiterates. II. Language and praxic abilities. *Brain Cogn*, 12, 281-296.

Rosser, A. & Hodges, J. R. (1994). Initial letter and semantic category fluency in Alzheimer's disease, Huntington's disease, and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg.Psychiatry*, 57, 1389-1394.

Rotola, A., Caselli, E., Cassai, E., Tola, M. R., Granieri, E., & Luca, D. D. (2000). Novel human herpesviruses and multiple sclerosis. *J.Neurovirol.*, 6 Suppl 2, S88-S91.

Rotola, A., Cassai, E., Tola, M. R., Granieri, E., & Di, L. D. (1999). Human herpesvirus 6 is latent in peripheral blood of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 67, 529-531.

Rovaris, M., Filippi, M., Falautano, M., Minicucci, L., Rocca, M. A., Martinelli, V. et al. (1998). Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 50, 1601-1608.

Rovira, A., Alonso, J., Cucurella, G., & et al. (1997). Resonancia magnética con contraste y transferencia de magnetización en el estudio seriado de pacientes con esclerosis múltiple. *Radiología*, 39, 529-536.

Rovira, A., Alonso, J., Cucurella, G., & et al. (1995). Serial magnetización transfer and contrast-enhanced MR imaging in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, (suppl.), 49.

Rovira-Canellas, A., Alonso-Farre, J., & Rio-Izquierdo, J. (2000). Resonancia magnética en el seguimiento clínico y terapéutico de la esclerosis múltiple. *Rev.Neurol.*, *30*, 980-985.

Roy, C. W., Togneri, J., Hay, E., & Pentland, B. (1988). An inter-rater reliability study of the Barthel Index. *International Journal of Rehabilitation Research*, *11*, 67-70.

Ruchkin, D. S., Grafman, J., Krauss, G. L., Johnson, R., Jr., Canoune, H., & Ritter, W. (1994). Event-related brain potential evidence for a verbal working memory deficit in multiple sclerosis. *Brain*, *117* (Pt 2), 289-305.

Rudd, M. D. & Rajab, M. H. (1995). Specificity of the Beck Depression Inventory and the confounding role of comorbid disorders in a clinical sample. *Cognitive Therapy and Research*, *19*, 51-68.

Rudick, R., Antel, J., Confavreux, C., Cutter, G., Ellison, G., Fischer, J. et al. (1996). Clinical outcomes assessment in multiple sclerosis. *Ann.Neurol.*, *40*, 469-479.

Rudick, R., Antel, J., Confavreux, C., Cutter, G., Ellison, G., Fischer, J. et al. (1997). Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Ann.Neurol.*, *42*, 379-382.

Rudick, R. A., Fisher, E., Lee, J. C., Simon, J., & Jacobs, L. (1999). Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology*, *53*, 1698-1704.

Ruggieri, R. M., Palermo, R., Vitello, G., Gennuso, M., Settapani, N., & Piccoli, F. (2003). Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS < or = 3.5. *Acta Neurol.Scand.*, *108*, 323-326.

Ruíz-Ezquerro, J. J., López-García, M., Campos-Blanco, D. M., Gómez-Sánchez, J. C., & Martín-Prieto, M. (2000). Epidemiología de la esclerosis múltiple en Zamora. *Revista de Neurología*, *30* (11), 1084-1096.

Ruíz-Ezquerro, J. J., Ortín-Castaño, A., López-Alburquerque, J. T., López-García, M., & Cacho-Gutierrez, J. (1988). Epidemiología de la esclerosis múltiple (Salamanca y Zamora). *Neurología*, *3* (Supl. 1), 57.

Russell, J. & Jarrold, C. (1998). Error-correction problems in autism: evidence for a monitoring impairment? *J.Autism Dev.Disord.*, *28*, 177-188.

Russell, J., Jarrold, C., & Henry, L. (1996). Working memory in children with autism and with moderate learning difficulties. *J.Child Psychol.Psychiatry*, *37*, 673-686.

Ryan, L., Clark, C. M., Klonoff, D. L., & Paty, D. (1996). Patterns of cognitive impairment in relapsing–remitting multiple sclerosis and their relation-ship to neuropathology on magnetic resonance images. *Neuropsychology*, *10*, 176-193.

Sadovnick, A. D., Dircks, A., & Ebers, G. C. (1999). Genetic counselling in multiple sclerosis: risks to sibs and children of affected individuals. *Clin.Genet.*, *56*, 118-122.

Sadovnick, A. D. & Ebers, G. C. (1993). Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can.J.Neurol.Sci.*, *20*, 17-29.

Sailer, M., O'Riordan, J. I., Thompson, A. J., Kingsley, D. P., MacManus, D. G., McDonald, W. I. et al. (1999). Quantitative MRI in patients with clinically isolated syndromes suggestive of demyelination. *Neurology*, *52*, 599-606.

Salthouse, T. A. (1992). Influence of processing speed on adult age differences in working memory. *Acta Psychol.(Amst)*, *79*, 155-170.

Salthouse, T. A., Babcock, R. L., & Shaw, R. J. (1991). Effects of adult age on structural and operational capacities in working memory. *Psychol.Aging*, *6*, 118-127.

Sandroni, P., Walker, C., & Starr, A. (1992). 'Fatigue' in patients with multiple sclerosis. Motor pathway conduction and event-related potentials. *Arch.Neurol.*, *49*, 517-524.

Sanfilipo, M. P., Benedict, R. H., Weinstock-Guttman, B., & Bakshi, R. (2006). Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, *66*, 685-692.

Santiago, O., Guàrdia, J., & Arbizu, T. (2006). Neuropsicología de los pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con discapacidad leve. *Psicothema*, *18*, 84-87.

Sanz de la Torre, J. & Pérez-Ríos, M. (2000). Evaluación neuropsicológica de un caso de esclerosis múltiple. *Rev.Neurol.*, *30*, 1161-1165.

Sanz, J. & Vázquez, C. (1998). Fiabilidad, validez y datos normativos del Inventario de Depresión de Beck. *Psicothema*, *10*, 303-318.

Sarno, J. E., Sarno, M. T., & Levita, E. (1973). The functional life scale. *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, *54*, 214-220.

Sartori, E. & Edan, G. (2006). Assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *J.Neurol.Sci.*, 245, 169-175.

Sastre-Garriga, J., Ingle, G. T., Chard, D. T., Cercignani, M., Ramio-Torrenta, L., Miller, D. H. et al. (2005). Grey and white matter volume changes in early primary progressive multiple sclerosis: a longitudinal study. *Brain*, 128, 1454-1460.

Sastre-Garriga, J., Ingle, G. T., Chard, D. T., Ramio-Torrenta, L., Miller, D. H., & Thompson, A. J. (2004). Grey and white matter atrophy in early clinical stages of primary progressive multiple sclerosis. *Neuroimage.*, 22, 353-359.

Scherer, P., Baum, K., Bauer, H., Gohler, H., & Miltenburger, C. (2004). [Normalization of the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N) for German-speaking regions. Application in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients]. *Nervenarzt*, 75, 984-990.

Schiffer, R. B. & Babigian, H. M. (1984). Behavioral disorders in multiple sclerosis, temporal lobe epilepsy, and amyotrophic lateral sclerosis. An epidemiologic study. *Arch.Neurol.*, 41, 1067-1069.

Schiffer, R. B. & Caine, E. D. (1991). The interaction between depressive affective disorder and neuropsychological test performance in multiple sclerosis patients. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.*, 3, 28-32.

Schiffer, R. B., Caine, E. D., Bamford, K. A., & Levy, S. (1983). Depressive episodes in patients with multiple sclerosis. *Am.J Psychiatry*, 140, 1498-1500.

Schnider, A., Benson, F., & Rosner, L. J. (1993). Callosal disconnection in multiple sclerosis. *Neurology*, 43, 1243-1245.

Schoening, H. A., Anderegg, L., Bergstrom, D., Fonda, M., Steinke, N., & Ulrich, P. (1965). Numerical scoring of self-care status of patients. *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, 46, 689-697.

Schreurs, K. M., de Ridder, D. T., & Bensing, J. M. (2002). Fatigue in multiple sclerosis: reciprocal relationships with physical disabilities and depression. *J.Psychosom.Res.*, 53, 775-781.

Schuhfried, G. (1992). *Viena Reaction Unit/Motor Performance Test Series (manual)*. Austria: Schuhfried Ges.m.b.H.

Schumacher, G. A., Beebe, G., Kibler, R. F., Kurland, L. T., Kurtzke, J. F., McDowell, F. et al. (1965). Problems of experimental trials of therapy in múltiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 122, 522-568.

Schwartz, J. E., Jandorf, L., & Krupp, L. B. (1993). The measurement of fatigue: a new instrument. *J.Psychosom.Res.*, 37, 753-762.

Selby, M. J., Ling, N., Williams, J. M., & Dawson, A. (1998). Interferon beta 1-b in verbal memory functioning of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Percept.Mot.Skills*, 86, 1099-1106.

Selden, N. R., Gitelman, D. R., Salamon-Murayama, N., Parrish, T. B., & Mesulam, M. M. (1998). Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. *Brain*, 121 (Pt 12), 2249-2257.

Sempere, A. P., Claveria, L. E., Duarte, J., Coria, F., & Cabezas, C. (1995). Multiple sclerosis in Spain. *Neurology*, 45, 202.

Settlage, P., Zable, M., & Harlow, H. F. (1948). Problem solution by monkeys following bilateral removal of the frontal areas: IV. Performance on tests requiring contradictory reactions to similar and identical stimuli. *Journal of Experimental Psychology*, 38, 50-65.

Shah, S., Vanclay, F., & Cooper, B. (1989). Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J.Clin.Epidemiol.*, 42, 703-709.

Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.*, 298, 199-209.

Shallice, T. & Burgess, P. W. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, 114 (Pt 2), 727-741.

Sharrack, B. & Hughes, R. A. (1999). The Guy's Neurological Disability Scale (GNDS): a new disability measure for multiple sclerosis. *Mult.Scler.*, 5, 223-233.

Shevil, E. & Finlayson, M. (2006). Perceptions of persons with multiple sclerosis on cognitive changes and their impact on daily life. *Disabil.Rehabil.*, 28 (12), 779-788.

Shimamura, A. P. & Squire, L. R. (1991). Korsakoff syndrome: A study of the relation between anterograde amnesia and remote memory impairment. In H.S.Levin, H.M.Eisenberg, & A.Benton (Eds.), *Frontal Lobe Function and Dysfunction* (pp. 173-195). Oxford: Oxford University Press.

Shnek, Z. M., Foley, F. W., La Rocca, N. G., Smith, C. R., & Halper, J. (1995). Psychological predictors of depression in multiple sclerosis. *Journal of Neurology Rehabilitation, 9*, 15-23.

Sholberg, M. M. & Mateer, C. A. (1989). Remediation of executive functions impairments. In M.M.Sholberg & C.A.Mateer (Eds.), *Introduction to cognitive rehabilitation* (pp. 232-263). New York: The Guilford Press.

Sholberg, M. M., Mateer, C. A., & Stuss, D. T. (1993). Contemporary approaches to the management of executive control dysfunction. *Journal of Head Trauma Rehabilitation, 8*, 45-58.

Simon, J. & Neubert, W. J. (1996). The pathogenesis of multiple sclerosis: reconsideration of the role of viral agents and defence mechanisms. *Med.Hypotheses, 46*, 537-543.

Simon, J. H., Kinkel, R. P., Jacobs, L., Bub, L., & Simonian, N. (2000). A Wallerian degeneration pattern in patients at risk for MS. *Neurology, 54*, 1155-1160.

Sipe, J. C., Knobler, R. L., Braheny, S. L., Rice, G. P., Panitch, H. S., & Oldstone, M. B. (1984). A neurologic rating scale (NRS) for use in multiple sclerosis. *Neurology, 34*, 1368-1372.

Slachevsky, A., Pillon, B., Fournere, P., Pradat-Diehl, P., Jeannerod, M., & Dubois, B. (2001). Preserved adjustment but impaired awareness in a sensory-motor conflict following prefrontal lesions. *J.Cogn Neurosci., 13*, 332-340.

Slachevsky, A., Pillon, B., Fournere, P., Renie, L., Levy, R., Jeannerod, M. et al. (2003). The prefrontal cortex and conscious monitoring of action: an experimental study. *Neuropsychologia, 41*, 655-665.

Smets, E. M., Garssen, B., Bonke, B., & De Haes, J. C. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J.Psychosom.Res., 39*, 315-325.

Smith, A. (1982). *Symbol Digit Modalities Test: Manual*. Los Angeles: Western Psychological Services.

Smith, A. (1995). *Symbol Digit Modalities Test*. Los Angeles, C.A.: Western Psychological Services.

Smith, E. E., Jonides, J., & Koeppe, R. A. (1996). Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cereb.Cortex, 6*, 11-20.

Smith, K. J. & McDonald, W. I. (1999). The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.*, 354, 1649-1673.

Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple. (2003). *¿Qué es la esclerosis múltiple?*. Obtenido en <http://nationalmssociety.org>.

Sperling, R. A., Guttmann, C. R., Hohol, M. J., Warfield, S. K., Jakab, M., Parente, M. et al. (2001). Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Arch.Neurol*, 58, 115-121.

Spilich, G. J., Mubrin, Z., & Janculjak, D. (2002). Using cognitive performance to investigate neurodegenerative disease. *Clin.Neurol.Neurosurg.*, 104, 228-230.

Spren, O. & Strauss, E. (1991). *A compendium of Neuropsychological tests*. New York: Oxford University Press.

Squire, L. (1987). *Prefrontal cortex. Memory and brain*. Oxford: Oxford University Press.

Staffen, W., Mair, A., Zauner, H., Unterrainer, J., Niederhofer, H., Kutzelnigg, A. et al. (2002). Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain*, 125, 1275-1282.

Stevenson, V. L., Miller, D. H., Rovaris, M., Barkhof, F., Brochet, B., Dousset, V. et al. (1999). Primary and transitional progressive MS: a clinical and MRI cross-sectional study. *Neurology*, 52, 839-845.

Strober, L. B. & Arnett, P. A. (2005). An examination of four models predicting fatigue in multiple sclerosis. *Arch.Clin.Neuropsychol.*, 20, 631-646.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reaction. *J Exp Psychol*, 18, 643-662.

Stuss, D. T. (1994). Self, awareness and the frontal lobes: a neuropsychological perspective. In G.R.Goethaals & J.Strauss (Eds.), *The self: an interdisciplinary approach* (New York: Springer-Verlag).

Stuss, D. T. (1992). Biological and psychological development of executive functions. *Brain Cogn*, 20, 8-23.

- Stuss, D. T. & Benson, D. F. (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven Press.
- Stuss, D. T. & Benson, D. F. (1984). Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychol.Bull.*, 95, 3-28.
- Swirsky-Sacchetti, T., Mitchell, D. R., Seward, J., Gonzales, C., Lublin, F., Knobler, R. et al. (1992). Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology*, 42, 1291-1295.
- Taus, C., Pucci, E., Cartechini, E., Fie, A., Giuliani, G., Clementi, M. et al. (2000). Absence of HHV-6 and HHV-7 in cerebrospinal fluid in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol.Scand.*, 101, 224-228.
- Taylor, J. G., Taylor, N. R., Bapi, G., Bugmann, G., & Levine, D. (2000). The frontal lobes and executive function: IEEE-INNS-ENNS. In *International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)* (pp. 1041).
- TEA ediciones (1994). *Stroop. Test de colores y palabras. Manual*. Madrid: TEA Ediciones.
- TEA ediciones (1997). *Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin. Manual*. Madrid: TEA Ediciones.
- TEA ediciones (1999). *WAIS-III, Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos-III. Manual técnico*. Madrid: TEA Ediciones.
- Tejero, A., Pérez, J., Bosch, R., & Siñol, N. (2002). *Adicciones, lóbulo frontal y funciones ejecutivas: un análisis neuropsicológico del autocontrol en las adicciones*. Obtenido en <http://dialnet.unirioja.es/servlet/oaiart?codigo=888418>.
- Terman, I. M. & Merrill, M. A. (1937). *Measuring intelligence*. Boston: Houghton Mifflin.
- Teuber, H. L., Battersby, W. S., & Bender, M. B. (1951). Performance of complex visual tasks after cerebral lesions. *J Nerv.Ment.Dis.*, 114, 413-429.
- The Psychological Corporation (1997). *WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition. Technical Manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Thomas, P. W., Thomas, S., Hillier, C., Galvin, K., & Baker, R. (2006). Psychological interventions for multiple sclerosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD004431.

Thompson, A. J. (2002). Progress in neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Curr.Opin.Neurol.*, 15, 267-270.

Thompson, A. J., Montalban, X., Barkhof, F., Brochet, B., Filippi, M., Miller, D. H. et al. (2000). Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann.Neurol.*, 47, 831-835.

Thompson, A. J. & Noseworthy, J. H. (1996). New treatments for multiple sclerosis: a clinical perspective. *Curr.Opin.Neurol.*, 9, 187-198.

Thompson, A. J., Polman, C. H., Miller, D. H., McDonald, W. I., Brochet, B., Filippi, M. M., X et al. (1997). Primary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 120 (Pt 6), 1085-1096.

Thorndike, R. L., Hagen, E. P., & Sattler, J. M. (1986). *Standord-Binet Intelligence Scale. Technical manual.* (Fourth ed.) Chicago: Riverside.

Thornton, A. E. & Raz, N. (1997). Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology.*, 11, 357-366.

Tiberio, M., Chard, D. T., Altmann, D. R., Davies, G., Griffin, C. M., Rashid, W. et al. (2005). Gray and white matter volume changes in early RRMS: a 2-year longitudinal study. *Neurology*, 64, 1001-1007.

Tintore, M., Rovira, A., Martinez, M. J., Rio, J., az-Villoslada, P., Brieva, L. et al. (2000). Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, 21, 702-706.

Tirapu-Ustárroz, J., García-Molina, A., Luna-Lario, P., Roig-Rovira, T., & Pelegrín-Valero, C. (2008a). Modelos de funciones y control ejecutivo (I). *Rev Neurol*, 46, 684-692.

Tirapu-Ustárroz, J., García-Molina, A., Luna-Lario, P., Roig-Rovira, T., & Pelegrín-Valero, C. (2008b). Modelos de funciones y control ejecutivo (II). *Rev Neurol*, 46, 742-750.

Tirapu-Ustárrroz, J., Muñoz-Céspedes, J. M., & Pelegrín-Valero, C. (2002). Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Rev.Neurol.*, 34, 673-685.

Tola, M. A., Yugueros, M. I., Fernández-Buey, N., & Fernández-Herranz, R. (1999). Prevalence of multiple sclerosis in Valladolid, northern Spain. *J.Neurol.*, 246, 170-174.

Tolosa, E., Alom, J., & Forcadell, F. (1987). Criterios diagnósticos y escalas evaluativas en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Clin Esp*, 181 (Supl. 1), 56-59.

Tombaugh, T. N. & McIntyre, N. J. (1992). The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am.Geriatr.Soc.*, 40, 922-935.

Tourbah, A., Stievenart, J. L., Gout, O., Fontaine, B., Liblau, R., Lubetzki, C. et al. (1999). Localized proton magnetic resonance spectroscopy in relapsing remitting versus secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology*, 53, 1091-1097.

Tourtellotte, W. W., Haerer, A., Simpson, J. F., Kuzma, J. W., & Sikorski, J. (1965). Quantitative Clinical Neurological Testing. A study of a battery of tests designed to evaluate in part the neurological function of patients with multiple sclerosis and its use in a therapeutic trial. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 122, 480-505.

Trapp, B. D., Peterson, J., Ransohoff, R. M., Rudick, R., Mork, S., & Bo, L. (1998). Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N.Engl.J.Med.*, 338, 278-285.

Trapp, B. D., Ransohoff, R., & Rudick, R. (1999). Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Curr.Opin.Neurol.*, 12, 295-302.

Trenerry, M. R., Crosson, B., DeBoe, J., & Leber, W. R. (1989). *Stroop Neurological Screening Test*. Florida: Psychological Assessment Resources.

Troster, A. I., Fields, J. A., Testa, J. A., Paul, R. H., Blanco, C. R., Hames, K. A. et al. (1998). Cortical and subcortical influences on clustering and switching in the performance of verbal fluency tasks. *Neuropsychologia*, 36, 295-304.

Troyer, A. K. (2000). Normative data for clustering and switching on verbal fluency tasks. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, 22, 370-378.

Troyer, A. K., Graves, R. E., & Cullum, C. M. (1994). Executive functioning as a mediator of the relationship between age and episodic memory in healthy aging. *Aging Neuropsychology and Cognition*, 1, 45-53.

Truyen, L., van Waesberghe, J. H., van Walderveen, M. A., van Oosten, B. W., Polman, C. H., Hommes, O. R. et al. (1996). Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*, *47*, 1469-1476.

Tukey, J. W. (1962). Statistics. *Annals of Mathematical Statistics*, *33*, 13-4.

Unverzagt, F. W., Rao, S. M., & Antuono, P. G. (1991). Oral physostigmine in the treatment of memory loss in multiple sclerosis (MS). *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *131*, 74.

Uria, D. F., Abad, P., Calatayud, M. T., Virgala, P., Díaz, A., Chamizo, C. et al. (1997). Multiple sclerosis in Gijon health district, Asturias, northern Spain. *Acta Neurol.Scand.*, *96*, 375-379.

Valeiras, R. (2004). Obtenido en <http://www.rodoval.com/heureka/hanoi/index.html>.

Vallejo, J. R. (1998). *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría*. Barcelona: Masson, S.A.

van Buchem, M. A., McGowan, J. C., Kolson, D. L., Polansky, M., & Grossman, R. I. (1996). Quantitative volumetric magnetization transfer analysis in multiple sclerosis: estimation of macroscopic and microscopic disease burden. *Magn Reson.Med.*, *36*, 632-636.

van den Burg, W., van Zomeren, A. H., Minderhoud, J. M., Prange, A. J., & Meijer, N. S. (1987). Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis and mild physical disability. *Arch.Neurol.*, *44*, 494-501.

van der Ploeg, R. J. & Oosterhuis, H. J. (1991). The "make/break test" as a diagnostic tool in functional weakness. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *54*, 248-251.

van Walderveen, M. A., Barkhof, F., Hommes, O. R., Polman, C. H., Tobi, H., Frequin, S. T. et al. (1995). Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: relevance of hypointense lesions on short-TR/short-TE (T1-weighted) spin-echo images. *Neurology*, *45*, 1684-1690.

van Walderveen, M. A., Kamphorst, W., Scheltens, P., van Waesberghe, J. H., Ravid, R., Valk, J. et al. (1998). Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology*, *50*, 1282-1288.

Vercoulen, J. H., Hommes, O. R., Swanink, C. M., Jongen, P. J., Fennis, J. F., Galama, J. M. et al. (1996). The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Arch.Neurol.*, 53, 642-649.

Vicens, A. & de Castro, P. (1992). Funciones cognitivas in la esclerosis múltiple. Revisión bibliográfica (1980-1991)]. *Neurologia*, 7, 185-189.

Vickrey, B. G., Hays, R. D., Harooni, R., Myers, L. W., & Ellison, G. W. (1995). A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual.Life Res.*, 4, 187-206.

Vilkki, J. & Holst, P. (1988). Frontal lobe damaged patients: Negligence in intentional learning. *Journal of Clinical experimental Neuropsychology*, 10, 79.

Vilkki, J., Virtanen, S., Surma-Aho, O., & Servo, A. (1996). Dual task performance after focal cerebral lesions and closed head injuries. *Neuropsychologia*, 34, 1051-1056.

Vleugels, L., Lafosse, C., van, N. A., Nachtergaele, S., Ketelaer, P., Charlier, M. et al. (2000). Visuo-perceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks. *Mult.Scler.*, 6, 241-254.

Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Hitzemann, R., Angrist, B., Gatley, S. J. et al. (1999). Association of methylphenidate-induced craving with changes in right striato-orbitofrontal metabolism in cocaine abusers: implications in addiction. *Am.J.Psychiatry*, 156, 19-26.

Vulpian, E. F. A. (1866). Note sur la sclérose en plaques de la moelle épinière. *Un Med Prat Franc*, 30, 459-465.

Wachowius, U., Talley, M., Silver, N., Heinze, H. J., & Sailer, M. (2005). Cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 27, 65-77.

Wang, P. L. & Ennis, K. E. (1986). Competency assessment in clinical populations: an introduction to the Cognitive Competency Test. In B.Uzzell & Y.Gross (Eds.), *Clinical neuropsychology of intervention* (Boston: Martins Nijhoff.

Warburton, E., Wise, R. J., Price, C. J., Weiller, C., Hadar, U., Ramsay, S. et al. (1996). Noun and verb retrieval by normal subjects. Studies with PET. *Brain*, 119 (Pt 1), 159-179.

Ware, J. E., Kosinski, M., & Keller, S. D. (1994). *SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual*. Boston, M.A.: The Health Institute. New England Medical Center.

Waxman, S. G. (1998). Demyelinating diseases--new pathological insights, new therapeutic targets. *N.Engl.J.Med.*, 338, 323-325.

Wechsler, D. (1999a). *WAIS-III, Escala de Inteligencia para adultos de Wechsler-III*. Madrid: TEA ediciones.

Wechsler, D. (1999b). *WMS-III, Escala de memoria de Wechsler III*. Madrid: TEA ediciones.

Wechsler, D. (1939). *Wechsler-Bellevue Intelligence Scale*. New York: The Psychological Corporation.

Wechsler, D. (1981). *Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Wechsler, D. (1991). *Wechsler Intelligence Scale for Children - Third Edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Wechsler, D. (1992). *Wechsler Individual Achievement Test*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Wechsler, D. (1955). *Wechsler Adult Intelligence Scale*. New York: The Psychological Corporation.

Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition*. San Antonio: The Psychological Corporation.

Weigl, E. (1941). On the psychology of so-called processes of abstraction. *Journal of Abnormal and Social Psychology*, 36, 3-33.

Weinberger, D. R., Berman, K. F., & Zec, R. F. (1986). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch.Gen.Psychiatry*, 43, 114-124.

Weinshenker, B. G., Bass, B., Rice, G. P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J. et al. (1989). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*, 112 (Pt 1), 133-146.

Weinshenker, B. G., O'Brien, P. C., Petterson, T. M., Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C. F., Dodick, D. W. et al. (1999). A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann.Neurol.*, *46*, 878-886.

Weinshenker, B. G., Penman, M., Bass, B., Ebers, G. C., & Rice, G. P. (1992). A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology*, *42*, 1468-1471.

Weinstein, A., Schwid, S. R., Schiffer, R. B., McDermott, M. P., Giang, D. W., & Goodman, A. D. (1999). Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch.Neurol.*, *56*, 319-324.

Welsh, M. C. & Pennington, B. F. (1988). Assessing frontal lobe functioning in children: Views from developmental psychology. *Developmental Psychology*, *4*, 199-230.

Whitaker, J. N., McFarland, H. F., Rudge, P., & Reingold, S. C. (1995). Outcomes assessment in multiple sclerosis clinical trials: a critical analysis. *Mult.Scler.*, *1*, 37-47.

Wilkinson, G. S. (1993). *Wide Range Achievement Test administration manual: 1993 edición*. Wilmington: Wide Range.

Willingham, D. B. (1998). A neuropsychological theory of motor skill learning. *Psychol.Rev.*, *105*, 558-584.

Willoughby, E. W. & Paty, D. W. (1988). Scales for rating impairment in multiple sclerosis: a critique. *Neurology*, *38*, 1793-1798.

Wilson, B. A., Alderman, N., Burgess, P., Emslie, H., & Evans, J. J. (1996). *Behavioural assessment of the dysexecutive syndrome (BADS)*. Bury St. Edmunds: Thames Valley Test Company.

Winkelmann, A., Engel, C., Apel, A., & Zettl, U. K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J.Neurol.*, *254*, II35-II42.

Wise, L. H., Lanchbury, J. S., & Lewis, C. M. (1999). Meta-analysis of genome searches. *Ann.Hum.Genet.*, *63*, 263-272.

Wishart, H., Saykin, A. J., Mamourian, A., Flashman, L. A., Ford, J. C., Fadul, C. et al. (2001). Working memory in multiple sclerosis: Relation of fMRI activation to lesion volume. *Neuroimage*, *13*, S762.

Wolpert, D. M., Ghahramani, Z., & Jordan, M. I. (1995). An internal model for sensorimotor integration. *Science*, *269*, 1880-1882.

Woods, S. P., Carey, C. L., Troster, A. I., & Grant, I. (2005). Action (verb) generation in HIV-1 infection. *Neuropsychologia*, *43*, 1144-1151.

Woods, S. P., Scott, J. C., Sires, D. A., Grant, I., Heaton, R. K., & Troster, A. I. (2005). Action (verb) fluency: test-retest reliability, normative standards, and construct validity. *J Int. Neuropsychol Soc.*, *11*, 408-415.

World Health Organization (WHO) (1997). *International Classification of impairments, activities and participation. A manual of dimensions of disablement and functioning*. (Trad. español: Clasificación Internacional de deficiencias, discapacidades y minusvalías).

World Health Organization (WHO) (1980). *International Classification of impairments, disabilities and handicaps. A manual of classification relating to the consequences of disease*. Geneva: WHO (Trad. español: Clasificación Internacional de deterioros, discapacidades y handicaps. Manual de las consecuencias de la valoración de la enfermedad).

Wylie, C. M. (1967). Measuring end results of rehabilitation of patients with stroke. *Public Health Rep.*, *82*, 893-898.

Wylie, C. M. & White, B. K. (1964). A measure of disability. *Arch. Environ. Health*, *8*, 834-839.

Young, A. C., Saunders, J., & Ponsford, J. R. (1976). Mental change as an early feature of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg. Psychiatry*, *39*, 1008-1013.

Yu, Y. L., Woo, E., Hawkins, B. R., Ho, H. C., & Huang, C. Y. (1989). Multiple sclerosis amongst Chinese in Hong Kong. *Brain*, *112* (Pt 6), 1445-1467.

Zable, M. & Harlow, H. F. (1946). The performance of rhesus monkeys on a series of object quality and positional discriminations and discriminations reversals. *Journal of Comparative Psychology*, *39*, 13-23.

Zakzanis, K., Leach, L., & Kaplan, E. (1999). *Neuropsychological differential diagnosis*. Lisse: Swets and Zeitlinger.

Zakzanis, K. K. (2000). Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Arch. Clin Neuropsychol*, *15*, 115-136.

Zephir, H., de Seze, J., Dujardin, K., Dubois, G., Cabaret, M., Bouillaguet, S. et al. (2005). One-year cyclophosphamide treatment combined with methylprednisolone improves cognitive dysfunction in progressive forms of multiple sclerosis. *Mult.Scler.*, *11*, 360-363.

Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., & Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cogn Behav.Neurol*, *16*, 193-210.

Zingeser, L. B. & Berndt, R. S. (1990). Retrieval of nouns and verbs in agrammatism and anomia. *Brain Lang*, *39*, 14-32.

Zivadinov, R., Sepcic, J., Nasuelli, D., De, M. R., Bragadin, L. M., Tommasi, M. A. et al. (2001). A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *70*, 773-780.

Zung, W. W. (1965). A self-rating depression scale. *Arch.Gen.Psychiatry*, *12*, 63-70.

ANEXOS

Anexo 1. Análisis de las variables sociodemográficas de la muestra.

Tabla de contingencia Sexo * Grupo

			Grupo		Total
			EM	control	
Sexo	Hombre	Recuento	8	7	15
		% de Grupo	23,5%	20,6%	22,1%
	Mujer	Recuento	26	27	53
		% de Grupo	76,5%	79,4%	77,9%
Total		Recuento	34	34	68
		% de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado: Sexo * Grupo

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,086 ^b	1	,770		
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,086	1	,770		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,500
Asociación lineal por lineal	,084	1	,772		
N de casos válidos	68				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7,50.

Estadísticos de grupo: Edad * Grupo

Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad EM	34	40,47	11,492	1,971
control	34	40,47	14,143	2,425

Prueba de muestras independientes: Edad * Grupo

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad	Se han asumido varianzas iguales	5,207	,026	,000	66	1,000	,000	3,125	-6,240	6,240
	No se han asumido varianzas iguales			,000	63,349	1,000	,000	3,125	-6,245	6,245

Rangos

	Grupo	N	Rango promedio	Suma de rangos
Nivel de formación general	EM	34	34,21	1163,00
	control	34	34,79	1183,00
	Total	68		

Estadísticos de contraste: Nivel de formación general * Grupo ^a

	Nivel de formación general
U de Mann-Whitney	568,000
W de Wilcoxon	1163,000
Z	-,130
Sig. asintót. (bilateral)	,897

a. Variable de agrupación: Grupo

Tabla de contingencia Nivel de formación general * Grupo

			Grupo		Total
			EM	control	
Nivel de formación general	Sin estudios	Recuento	1	3	4
		% de Grupo	2,9%	8,8%	5,9%
	Estudios primarios	Recuento	15	11	26
		% de Grupo	44,1%	32,4%	38,2%
	Estudios medios	Recuento	11	13	24
		% de Grupo	32,4%	38,2%	35,3%
	Estudios superiores	Recuento	7	7	14
		% de Grupo	20,6%	20,6%	20,6%
Total	Recuento	34	34	68	
	% de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla de contingencia Estado civil * Grupo

			Grupo		Total
			EM	control	
Estado civil	soltero	Recuento	14	18	32
		% de Grupo	41,2%	52,9%	47,1%
	con pareja	Recuento	20	16	36
		% de Grupo	58,8%	47,1%	52,9%
Total	Recuento	34	34	68	
	% de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado: Estado civil * Grupo

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,944 ^b	1	,331		
Corrección por continuidad	,531	1	,466		
Razón de verosimilitudes	,947	1	,331		
Estadístico exacto de Fisher				,466	,233
Asociación lineal por lineal	,931	1	,335		
N de casos válidos	68				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 16,00.

Tabla de contingencia Situación laboral general * Grupo

			Grupo		Total
			EM	control	
Situación laboral general	Estudiante	Recuento	4	7	11
		% de Grupo	11,8%	20,6%	16,2%
		Residuos corregidos	-1,0	1,0	
	Trabajo	Recuento	15	27	42
		% de Grupo	44,1%	79,4%	61,8%
		Residuos corregidos	-3,0	3,0	
	Pensionista	Recuento	15	0	15
		% de Grupo	44,1%	,0%	22,1%
		Residuos corregidos	4,4	-4,4	
Total	Recuento	34	34	68	
	% de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado: Situación general * Grupo

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	19,247 ^a	2	,000
Razón de verosimilitudes	25,100	2	,000
Asociación lineal por lineal	12,390	1	,000
N de casos válidos	68		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 5,50.

Anexo 2. Análisis de las variables clínicas de la enfermedad.

Curso clínico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	EMPP	2	5,9	5,9	5,9
	EMPS	10	29,4	29,4	35,3
	EMRR	22	64,7	64,7	100,0
	Total	34	100,0	100,0	

Edad de inicio * curso clínico

Edad de inicio

Curso clínico	Media	N	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	% del total de N
EMPP	45,50	2	2,121	44	47	5,9%
EMPS	28,00	10	10,339	18	45	29,4%
EMRR	28,18	22	8,169	17	43	64,7%
Total	29,15	34	9,433	17	47	100,0%

Tiempo de evolución * curso clínico

Tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas (en años)

Curso clínico	Media	N	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	% del total de N
EMPP	7,250	2	8,1317	1,5	13,0	5,9%
EMPS	16,850	10	6,3947	7,0	28,0	29,4%
EMRR	9,295	22	7,3008	,5	29,0	64,7%
Total	11,397	34	7,7506	,5	29,0	100,0%

Nº brotes * curso clínico

Nº de brotes

Curso clínico	Media	N	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	% del total de N
EMPP	,50	2	,707	0	1	5,9%
EMPS	6,90	10	4,012	2	14	29,4%
EMRR	5,68	22	4,110	1	16	64,7%
Total	5,74	34	4,151	0	16	100,0%

Tratamientos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Si	14	41,2	41,2	41,2
	No	18	52,9	52,9	94,1
	Tto. sintomático	2	5,9	5,9	100,0
	Total	34	100,0	100,0	

EDSS * curso clínico

EDSS

Curso clínico	Media	N	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	% del total de N
EMPP	6,250	2	2,4749	4,5	8,0	5,9%
EMPS	5,250	10	1,7989	3,0	8,0	29,4%
EMRR	2,250	22	1,4940	,0	6,0	64,7%
Total	3,368	34	2,2133	,0	8,0	100,0%

ABVD * curso clínico

AVD Básicas/Barthel/puntuac

Curso clínico	Media	N	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	% del total de N
EMPP	75,00	2	35,355	50	100	5,9%
EMPS	85,50	10	23,857	35	100	29,4%
EMRR	99,32	22	3,198	85	100	64,7%
Total	93,82	34	16,193	35	100	100,0%

ABVD

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Independiente	28	82,4	82,4	82,4
	Dependiente leve	3	8,8	8,8	91,2
	Dependiente moderado	2	5,9	5,9	97,1
	Dependiente grave	1	2,9	2,9	100,0
	Total	34	100,0	100,0	

AIVD * curso clínico

AVD Instrum./Lawton/puntuac

Curso clínico	Media	N	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	% del total de N
EMPP	6,00	2	1,414	5	7	5,9%
EMPS	6,80	10	1,476	4	8	29,4%
EMRR	7,77	22	,869	4	8	64,7%
Total	7,38	34	1,206	4	8	100,0%

AIVD

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 4	2	5,9	5,9	5,9
5	2	5,9	5,9	11,8
6	2	5,9	5,9	17,6
7	3	8,8	8,8	26,5
8	25	73,5	73,5	100,0
Total	34	100,0	100,0	

Antecedentes familiares

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos SI	6	17,6	17,6	17,6
NO	28	82,4	82,4	100,0
Total	34	100,0	100,0	

Anexo 3. Análisis del estado emocional de la muestra.

Estadísticos de grupo: Depresión * Grupo

	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Depresión Beck	EM	34	9,88	6,404	1,098
	control	34	7,12	6,004	1,030

Prueba de muestras independientes: Depresión * Grupo

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	Prueba T para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Depresión Beck	Se han asumido varianzas iguales	,616	,435	1,836	66	,071	2,765	1,506	-,241	5,771
	No se han asumido varianzas iguales			1,836	65,727	,071	2,765	1,506	-,241	5,771

Depresión * curso clínico

Depresión Beck/puntuac

Curso clínico	Media	N	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	% del total de N
EMPP	13,00	2	4,243	10	16	5,9%
EMPS	7,90	10	7,724	0	22	29,4%
EMRR	10,50	22	5,902	1	23	64,7%
Total	9,88	34	6,404	0	23	100,0%

Depresión

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Depresión (BDI > ó = 13)	12	35,3	35,3	35,3
No depresión (BDI < 13)	22	64,7	64,7	100,0
Total	34	100,0	100,0	

Anexo 4. Pruebas de bondad de ajuste de la normalidad y análisis de los rendimientos de la muestra en los tests de rastreo cognitivo.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo EM: MMSE

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
Orientac. temporal	34	4,79	,410	,486	,308	-,486	2,835	,000
Orientac. espacial	34	5,00	,000 ^c					
Orientación	34	9,79	,410	,486	,308	-,486	2,835	,000
Fijación	34	3,00	,000 ^c					
Atención y cálculo	34	4,76	,855	,520	,392	-,520	3,033	,000
Memoria	34	2,65	,646	,443	,292	-,443	2,583	,000
Lenguaje y praxis constructiva	34	8,85	,359	,512	,341	-,512	2,984	,000
MMSE Total	34	29,06	1,324	,291	,239	-,291	1,695	,006

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

c. La distribución no tiene varianza para esta variable. No es posible realizar la prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra.

MMSE: Diagnóstico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Normal	33	97,1	97,1	97,1
	Deterioro	1	2,9	2,9	100,0
	Total	34	100,0	100,0	

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo control: MMSE

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
Orientac. temporal	34	4,91	,288	,532	,380	-,532	3,103	,000
Orientac. espacial	34	5,00	,000 ^c					
Orientación	34	9,91	,288	,532	,380	-,532	3,103	,000
Fijación	34	3,00	,000 ^c					
Atención y cálculo	34	4,97	,171	,539	,432	-,539	3,141	,000
Memoria	34	2,68	,684	,447	,318	-,447	2,604	,000
Lenguaje y praxis constructiva	34	9,00	,000 ^c					
MMSE Total	34	29,56	,860	,431	,304	-,431	2,516	,000

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

c. La distribución no tiene varianza para esta variable. No es posible realizar la prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra.

Estadísticos de grupo: MMSE * Grupo

	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Orientación temporal	EM	34	4,79	,410	,070
	control	34	4,91	,288	,049
Orientación espacial	EM	34	5,00	,000 ^a	,000
	control	34	5,00	,000 ^a	,000
Orientación	EM	34	9,79	,410	,070
	control	34	9,91	,288	,049
Fijación	EM	34	3,00	,000 ^a	,000
	control	34	3,00	,000 ^a	,000
Atención y cálculo	EM	34	4,76	,855	,147
	control	34	4,97	,171	,029
Memoria	EM	34	2,65	,646	,111
	control	34	2,68	,684	,117
Lenguaje y praxis constructiva	EM	34	8,85	,359	,062
	control	34	9,00	,000	,000
MMSE Total	EM	34	29,06	1,324	,227
	control	34	29,56	,860	,147

a. No puede calcularse T porque las desviaciones típicas de ambos grupos son 0.

Prueba de muestras independientes: MMSE * Grupo

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Orientac. temporal	Se han asumido varianzas iguales	8,191	,006	-1,368	66	,176	-,118	,086	-,289	,054
	No se han asumido varianzas iguales			-1,368	59,146	,176	-,118	,086	-,290	,054
Orientación	Se han asumido varianzas iguales	8,191	,006	-1,368	66	,176	-,118	,086	-,289	,054
	No se han asumido varianzas iguales			-1,368	59,146	,176	-,118	,086	-,290	,054
Atención y cálculo	Se han asumido varianzas iguales	8,294	,005	-1,377	66	,173	-,206	,150	-,504	,093
	No se han asumido varianzas iguales			-1,377	35,652	,177	-,206	,150	-,509	,097
Memoria	Se han asumido varianzas iguales	,056	,813	-,182	66	,856	-,029	,161	-,352	,293
	No se han asumido varianzas iguales			-,182	65,783	,856	-,029	,161	-,352	,293
Lenguaje y praxis constructiva	Se han asumido varianzas iguales	33,229	,000	-2,385	66	,020	-,147	,062	-,270	-,024
	No se han asumido varianzas iguales			-2,385	33,000	,023	-,147	,062	-,272	-,022
MMSE Total	Se han asumido varianzas iguales	3,969	,050	-1,847	66	,069	-,500	,271	-1,041	,041
	No se han asumido varianzas iguales			-1,847	56,612	,070	-,500	,271	-1,042	,042

Rangos: MMSE

	Grupo	N	Rango promedio	Suma de rangos
Orientación temporal	EM	34	32,50	1105,00
	control	34	36,50	1241,00
	Total	68		
Orientación espacial	EM	34	34,50	1173,00
	control	34	34,50	1173,00
	Total	68		
Orientación	EM	34	32,50	1105,00
	control	34	36,50	1241,00
	Total	68		
Fijación	EM	34	34,50	1173,00
	control	34	34,50	1173,00
	Total	68		
Atención y cálculo	EM	34	33,47	1138,00
	control	34	35,53	1208,00
	Total	68		
Memoria	EM	34	33,96	1154,50
	control	34	35,04	1191,50
	Total	68		
Lenguaje y praxis constructiva	EM	34	32,00	1088,00
	control	34	37,00	1258,00
	Total	68		
MMSE Total	EM	34	30,71	1044,00
	control	34	38,29	1302,00
	Total	68		

Estadísticos de contraste: MMSE

	U de Mann-Whitney	W de Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Orientación temporal	510,000	1105,000	-1,360	,174
Orientación espacial	578,000	1173,000	,000	1,000
Orientación	510,000	1105,000	-1,360	,174
Fijación	578,000	1173,000	,000	1,000
Atención y cálculo	543,000	1138,000	-1,053	,292
Memoria	559,500	1154,500	-,300	,764
Lenguaje y praxis constructiva	493,000	1088,000	-2,306	,021
MMSE Total	449,000	1044,000	-1,839	,066

a. Variable de agrupación: Grupo

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo EM: Short Test

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
Orientac. temporal	34	3,82	,387	,499	,324	-,499	2,912	,000
Orientac. espacial	34	4,00	,000 ^c					
Orientación	34	7,82	,387	,499	,324	-,499	2,912	,000
Atención	34	5,59	1,019	,216	,167	-,216	1,258	,084
Recuer. inmediato	34	4,00	,000 ^c					
Cálculo	34	3,50	,663	,363	,225	-,363	2,116	,000
Abstracción	34	2,82	,459	,503	,350	-,503	2,931	,000
Construcción	34	3,82	,387	,499	,324	-,499	2,912	,000
Información	34	3,00	,853	,206	,176	-,206	1,200	,112
Recuerdo	34	3,03	1,337	,325	,234	-,325	1,895	,002
Short Test Total	34	33,59	3,056	,201	,156	-,201	1,170	,129

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

c. La distribución no tiene varianza para esta variable. No es posible realizar la prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra.

Short Test: Diagnóstico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Normal	29	85,3	85,3	85,3
	Deterioro	5	14,7	14,7	100,0
	Total	34	100,0	100,0	

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo control: Short Test

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
Orientac. temporal	34	3,91	,288	,532	,380	-,532	3,103	,000
Orientac. espacial	34	4,00	,000 ^c					
Orientación	34	7,91	,288	,532	,380	-,532	3,103	,000
Atención	34	6,24	,955	,318	,212	-,318	1,852	,002
Recuerdo inmediato	34	4,00	,000 ^c					
Cálculo	34	3,82	,521	,515	,367	-,515	3,003	,000
Abstracción	34	3,00	,000 ^c					
Construcción	34	3,91	,379	,533	,408	-,533	3,109	,000
Información	34	3,26	,710	,266	,263	-,266	1,553	,016
Recuerdo	34	3,50	,826	,375	,272	-,375	2,185	,000
Short Test Total	34	35,68	2,332	,202	,160	-,202	1,179	,124

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

c. La distribución no tiene varianza para esta variable. No es posible realizar la prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra.

Estadísticos de grupo: Short Test * Grupo

	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Orientación temporal	EM	34	3,82	,387	,066
	control	34	3,91	,288	,049
Orientación espacial	EM	34	4,00	,000 ^a	,000
	control	34	4,00	,000 ^a	,000
Orientación	EM	34	7,82	,387	,066
	control	34	7,91	,288	,049
Atención	EM	34	5,59	1,019	,175
	control	34	6,24	,955	,164
Recuerdo inmediato	EM	34	4,00	,000 ^a	,000
	control	34	4,00	,000 ^a	,000
Cálculo	EM	34	3,50	,663	,114
	control	34	3,82	,521	,089
Abstracción	EM	34	2,82	,459	,079
	control	34	3,00	,000	,000
Construcción	EM	34	3,82	,387	,066
	control	34	3,91	,379	,065
Información	EM	34	3,00	,853	,146
	control	34	3,26	,710	,122
Recuerdo	EM	34	3,03	1,337	,229
	control	34	3,50	,826	,142
Short Test Total	EM	34	33,59	3,056	,524
	control	34	35,68	2,332	,400

a. No puede calcularse T porque las desviaciones típicas de ambos grupos son 0.

ANEXOS

Prueba de muestras independientes: Short Test * Grupo

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Orientación temporal	Se han asumido varianzas iguales	4,814	,032	-1,067	66	,290	-,088	,083	-,253	,077
	No se han asumido varianzas iguales			-1,067	60,966	,290	-,088	,083	-,254	,077
Orientación	Se han asumido varianzas iguales	4,814	,032	-1,067	66	,290	-,088	,083	-,253	,077
	No se han asumido varianzas iguales			-1,067	60,966	,290	-,088	,083	-,254	,077
Atención	Se han asumido varianzas iguales	,001	,979	-2,702	66	,009	-,647	,239	-,1125	-,169
	No se han asumido varianzas iguales			-2,702	65,731	,009	-,647	,239	-,1125	-,169
Cálculo	Se han asumido varianzas iguales	10,261	,002	-2,238	66	,029	-,324	,145	-,612	-,035
	No se han asumido varianzas iguales			-2,238	62,486	,029	-,324	,145	-,612	-,035
Abstracción	Se han asumido varianzas iguales	26,342	,000	-2,244	66	,028	-,176	,079	-,334	-,019
	No se han asumido varianzas iguales			-2,244	33,000	,032	-,176	,079	-,336	-,016
Construcción	Se han asumido varianzas iguales	2,968	,090	-,950	66	,346	-,088	,093	-,274	,097
	No se han asumido varianzas iguales			-,950	65,970	,346	-,088	,093	-,274	,097
Información	Se han asumido varianzas iguales	,516	,475	-1,391	66	,169	-,265	,190	-,645	,115
	No se han asumido varianzas iguales			-1,391	63,889	,169	-,265	,190	-,645	,115
Short Test/Recuerdo	Se han asumido varianzas iguales	7,896	,007	-1,746	66	,085	-,471	,269	-1,009	,067
	No se han asumido varianzas iguales			-1,746	54,982	,086	-,471	,269	-1,011	,069
Short Test Total	Se han asumido varianzas iguales	,853	,359	-3,167	66	,002	-2,088	,659	-3,405	-,772
	No se han asumido varianzas iguales			-3,167	61,697	,002	-2,088	,659	-3,406	-,770

Rangos: Short Test

	Grupo	N	Rango promedio	Suma de rangos
Orientación temporal	EM	34	33,00	1122,00
	control	34	36,00	1224,00
	Total	68		
Orientación espacial	EM	34	34,50	1173,00
	control	34	34,50	1173,00
	Total	68		
Orientación	EM	34	33,00	1122,00
	control	34	36,00	1224,00
	Total	68		
Atención	EM	34	28,29	962,00
	control	34	40,71	1384,00
	Total	68		
Recuerdo inmediato	EM	34	34,50	1173,00
	control	34	34,50	1173,00
	Total	68		
Cálculo	EM	34	29,74	1011,00
	control	34	39,26	1335,00
	Total	68		
Abstracción	EM	34	32,00	1088,00
	control	34	37,00	1258,00
	Total	68		
Construcción	EM	34	32,59	1108,00
	control	34	36,41	1238,00
	Total	68		
Información	EM	34	31,53	1072,00
	control	34	37,47	1274,00
	Total	68		
Recuerdo	EM	34	31,88	1084,00
	control	34	37,12	1262,00
	Total	68		
Short Test Total	EM	34	26,26	893,00
	control	34	42,74	1453,00
	Total	68		

Estadísticos de contraste: Short Test^a

	U de Mann-Whitney	W de Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Orientación temporal	527,000	1122,000	-1,066	,287
Orientación espacial	578,000	1173,000	,000	1,000
Orientación	527,000	1122,000	-1,066	,287
Atención	367,000	962,000	-2,716	,007
Recuerdo inmediato	578,000	1173,000	,000	1,000
Cálculo	416,000	1011,000	-2,576	,010
Abstracción	493,000	1088,000	-2,305	,021
Construcción	513,000	1108,000	-1,427	,153
Información	477,000	1072,000	-1,338	,181
Recuerdo	489,000	1084,000	-1,243	,214
Short Test Total	298,000	893,000	-3,467	,001

a. Variable de agrupación: Grupo

Anexo 5. Pruebas de bondad de ajuste de la normalidad y análisis de los rendimientos de la muestra en la escala de inteligencia.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo EM: CI e Índices Wais-III

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
C.I.V.	34	100,59	14,908	,128	,128	-,093	,745	,636
C.I.M.	34	93,24	16,985	,068	,068	-,055	,395	,998
C.I.T.	34	96,56	16,467	,088	,088	-,069	,514	,954
INDICE C.V.	34	102,26	14,735	,088	,084	-,088	,513	,955
INDICE O.P.	34	97,32	18,360	,092	,086	-,092	,536	,936
INDICE M.T.	34	100,79	16,516	,100	,100	-,097	,580	,889
INDICE V.P.	34	90,88	13,735	,170	,170	-,089	,992	,279

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo control: CI e Índices Wais-III

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
C.I.V.	34	110,00	12,865	,089	,089	-,068	,520	,950
C.I.M.	34	107,50	13,256	,103	,103	-,092	,602	,861
C.I.T.	34	109,26	13,290	,097	,097	-,092	,566	,906
INDICE C.V.	34	108,21	12,436	,122	,122	-,104	,709	,696
INDICE O.P.	34	108,44	14,571	,074	,064	-,074	,434	,992
INDICE M.T.	34	115,32	13,179	,127	,127	-,068	,743	,639
INDICE V.P.	34	110,65	11,972	,135	,135	-,114	,789	,562

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

WAIS-III: Diagnóstico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Normal	31	91,2	91,2	91,2
	Inferior a lo normal	3	8,8	8,8	100,0
	Total	34	100,0	100,0	

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo EM: Subtests Wais-III

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
Vocabulario	34	11,03	2,791	,113	,096	-,113	,658	,779
Semejanzas	34	10,71	2,758	,122	,115	-,122	,710	,695
Aritmetica	34	9,47	3,165	,147	,147	-,103	,859	,452
Dígitos	34	10,47	2,936	,123	,123	-,091	,720	,678
Información	34	9,85	3,056	,117	,110	-,117	,681	,742
Comprensión	34	10,53	2,339	,097	,097	-,080	,564	,908
Letras y numeros	34	11,56	2,946	,118	,102	-,118	,690	,728
Fig. incompletas	34	9,35	3,797	,110	,080	-,110	,642	,804
Clave de números	34	8,12	2,739	,100	,100	-,097	,581	,889
Cubos	34	9,50	3,561	,150	,150	-,102	,875	,428
Matrices	34	10,38	2,985	,155	,088	-,155	,903	,388
Historietas	34	8,59	3,076	,153	,153	-,092	,891	,405
Busqueda símbolos	34	8,41	2,618	,117	,117	-,081	,682	,742
Rompecabezas	34	8,38	3,455	,108	,108	-,088	,628	,825

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo control: Subtests Wais-III

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
Vocabulario	34	12,41	2,017	,154	,127	-,154	,900	,392
Semejanzas	34	11,06	2,558	,156	,156	-,122	,911	,378
Aritmética	34	11,71	2,444	,129	,129	-,122	,750	,628
Dígitos	34	12,59	2,862	,094	,090	-,094	,551	,922
Información	34	11,15	3,096	,156	,156	-,099	,911	,378
Comprensión	34	12,38	2,487	,152	,152	-,118	,887	,411
Letras y números	34	14,47	2,643	,211	,211	-,125	1,231	,097
Fig. incompletas	34	11,15	2,743	,126	,113	-,126	,733	,656
Clave de números	34	11,97	2,195	,171	,171	-,146	,996	,274
Cubos	34	10,56	3,448	,132	,132	-,090	,770	,593
Matrices	34	13,09	2,756	,130	,095	-,130	,756	,618
Historietas	34	10,15	2,754	,173	,173	-,103	1,006	,264
Búsqueda símbolos	34	11,71	2,553	,164	,101	-,164	,959	,316
Rompecabezas	34	9,44	2,946	,105	,092	-,105	,610	,851

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Estadísticos de muestras relacionadas: CIV-CIM (Grupo EM)

	Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
C.I.V.	100,59	34	14,908	2,557
C.I.M.	93,24	34	16,985	2,913

Correlaciones de muestras relacionadas

	N	Correlación	Sig.
C.I.V. y C.I.M.	34	,844	,000

Prueba de muestras relacionadas: CIV-CIM (Grupo EM)

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior	Superior			
C.I.V. - C.I.M.	7,353	9,122	1,564	4,170	10,536	4,700	33	,000

Estadísticos de muestras relacionadas: CIV-CIM (Grupo control)

	Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
C.I.V.	110,00	34	12,865	2,206
C.I.M.	107,50	34	13,256	2,273

Correlaciones de muestras relacionadas

	N	Correlación	Sig.
C.I.V. y C.I.M.	34	,791	,000

Prueba de muestras relacionadas: CIV-CIM (Grupo control)

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior	Superior			
C.I.V. - C.I.M.	2,500	8,461	1,451	-,452	5,452	1,723	33	,094

Estadísticos de grupo: CI e Índices Wais-III * Grupo

	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
C.I.V.	EM	34	100,59	14,908	2,557
	control	34	110,00	12,865	2,206
C.I.M.	EM	34	93,24	16,985	2,913
	control	34	107,50	13,256	2,273
C.I.T.	EM	34	96,56	16,467	2,824
	control	34	109,26	13,290	2,279
INDICE C.V.	EM	34	102,26	14,735	2,527
	control	34	108,21	12,436	2,133
INDICE O.P.	EM	34	97,32	18,360	3,149
	control	34	108,44	14,571	2,499
INDICE M.T.	EM	34	100,79	16,516	2,832
	control	34	115,32	13,179	2,260
INDICE V.P.	EM	34	90,88	13,735	2,356
	control	34	110,65	11,972	2,053

Prueba de muestras independientes: CI e Índices Wais-III * Grupo

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
C.I.V.	Se han asumido varianzas iguales	,577	,450	-2,787	66	,007	-9,412	3,377	-16,154	-2,669
	No se han asumido varianzas iguales			-2,787	64,617	,007	-9,412	3,377	-16,157	-2,666
C.I.M.	Se han asumido varianzas iguales	1,398	,241	-3,861	66	,000	-14,265	3,695	-21,642	-6,887
	No se han asumido varianzas iguales			-3,861	62,322	,000	-14,265	3,695	-21,650	-6,879
C.I.T.	Se han asumido varianzas iguales	,776	,382	-3,501	66	,001	-12,706	3,629	-19,952	-5,460
	No se han asumido varianzas iguales			-3,501	63,184	,001	-12,706	3,629	-19,958	-5,454
INDICE C.V.	Se han asumido varianzas iguales	2,233	,140	-1,797	66	,077	-5,941	3,307	-12,543	,661
	No se han asumido varianzas iguales			-1,797	64,188	,077	-5,941	3,307	-12,547	,664
INDICE O.P.	Se han asumido varianzas iguales	1,611	,209	-2,766	66	,007	-11,118	4,020	-19,143	-3,092
	No se han asumido varianzas iguales			-2,766	62,763	,007	-11,118	4,020	-19,151	-3,084
INDICE M.T.	Se han asumido varianzas iguales	,698	,407	-4,010	66	,000	-14,529	3,624	-21,764	-7,295
	No se han asumido varianzas iguales			-4,010	62,901	,000	-14,529	3,624	-21,771	-7,288
INDICE V.P.	Se han asumido varianzas iguales	1,465	,230	-6,325	66	,000	-19,765	3,125	-26,003	-13,526
	No se han asumido varianzas iguales			-6,325	64,792	,000	-19,765	3,125	-26,006	-13,524

Estadísticos de grupo: Subtests Wais-III * Grupo

	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Vocabulario	EM	34	11,03	2,791	,479
	control	34	12,41	2,017	,346
Semejanzas	EM	34	10,71	2,758	,473
	control	34	11,06	2,558	,439
Aritmetica	EM	34	9,47	3,165	,543
	control	34	11,71	2,444	,419
Dígitos	EM	34	10,47	2,936	,504
	control	34	12,59	2,862	,491
Información	EM	34	9,85	3,056	,524
	control	34	11,15	3,096	,531
Comprensión	EM	34	10,53	2,339	,401
	control	34	12,38	2,487	,426
Letras y numeros	EM	34	11,56	2,946	,505
	control	34	14,47	2,643	,453
Figuras incompletas	EM	34	9,35	3,797	,651
	control	34	11,15	2,743	,470
Clave de numeros	EM	34	8,12	2,739	,470
	control	34	11,97	2,195	,376
Cubos	EM	34	9,50	3,561	,611
	control	34	10,56	3,448	,591
Matrices	EM	34	10,38	2,985	,512
	control	34	13,09	2,756	,473
Historietas	EM	34	8,59	3,076	,528
	control	34	10,15	2,754	,472
Busqueda de simbolos	EM	34	8,41	2,618	,449
	control	34	11,71	2,553	,438
Rompecabezas	EM	34	8,38	3,455	,593
	control	34	9,44	2,946	,505

ANEXOS

Prueba de muestras independientes: Subtests Wais-III* Grupo

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error tip. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Vocabulario	Se han asumido varianzas iguales	5,889	,018	-2,341	66	,022	-1,382	,590	-2,561	-,203
	No se han asumido varianzas iguales			-2,341	60,086	,023	-1,382	,590	-2,563	-,201
Semejanzas	Se han asumido varianzas iguales	,059	,809	-,547	66	,586	-,353	,645	-1,641	,935
	No se han asumido varianzas iguales			-,547	65,628	,586	-,353	,645	-1,641	,935
Aritmetica	Se han asumido varianzas iguales	2,391	,127	-3,260	66	,002	-2,235	,686	-3,604	-,866
	No se han asumido varianzas iguales			-3,260	62,033	,002	-2,235	,686	-3,606	-,865
Dígitos	Se han asumido varianzas iguales	,087	,769	-3,012	66	,004	-2,118	,703	-3,521	-,714
	No se han asumido varianzas iguales			-3,012	65,957	,004	-2,118	,703	-3,522	-,714
Información	Se han asumido varianzas iguales	,106	,746	-1,735	66	,087	-1,294	,746	-2,784	,195
	No se han asumido varianzas iguales			-1,735	65,989	,087	-1,294	,746	-2,784	,195
Comprensión	Se han asumido varianzas iguales	,451	,504	-3,165	66	,002	-1,853	,585	-3,022	-,684
	No se han asumido varianzas iguales			-3,165	65,753	,002	-1,853	,585	-3,022	-,684
Letras y numeros	Se han asumido varianzas iguales	,000	,996	-4,290	66	,000	-2,912	,679	-4,267	-1,557
	No se han asumido varianzas iguales			-4,290	65,237	,000	-2,912	,679	-4,267	-1,556
Figuras incompletas	Se han asumido varianzas iguales	3,087	,084	-2,233	66	,029	-1,794	,803	-3,398	-,190
	No se han asumido varianzas iguales			-2,233	60,069	,029	-1,794	,803	-3,401	-,187
Clave de numeros	Se han asumido varianzas iguales	1,431	,236	-6,401	66	,000	-3,853	,602	-5,055	-2,651
	No se han asumido varianzas iguales			-6,401	63,009	,000	-3,853	,602	-5,056	-2,650
Cubos	Se han asumido varianzas iguales	,000	,995	-1,245	66	,217	-1,059	,850	-2,756	,639
	No se han asumido varianzas iguales			-1,245	65,932	,217	-1,059	,850	-2,756	,639
Matrices	Se han asumido varianzas iguales	,008	,930	-3,883	66	,000	-2,706	,697	-4,097	-1,315
	No se han asumido varianzas iguales			-3,883	65,586	,000	-2,706	,697	-4,097	-1,315
Historietas	Se han asumido varianzas iguales	1,843	,179	-2,202	66	,031	-1,559	,708	-2,972	-,145
	No se han asumido varianzas iguales			-2,202	65,209	,031	-1,559	,708	-2,973	-,145
Busqueda de simbolos	Se han asumido varianzas iguales	,000	,983	-5,253	66	,000	-3,294	,627	-4,546	-2,042
	No se han asumido varianzas iguales			-5,253	65,958	,000	-3,294	,627	-4,546	-2,042
Rompecabezas	Se han asumido varianzas iguales	1,702	,197	-1,360	66	,179	-1,059	,779	-2,614	,496
	No se han asumido varianzas iguales			-1,360	64,388	,179	-1,059	,779	-2,614	,497

Estadísticos de grupo: Dígitos (directos e inversos) * Grupo

	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Dígitos directos (Wais-III)	EM	34	8,41	1,909	,327
	control	34	10,00	2,146	,368
Dígitos inversos (Wais-III)	EM	34	6,62	2,296	,394
	control	34	8,26	2,586	,443
Dígitos (WAIS-III)	EM	34	10,47	2,936	,504
	control	34	12,59	2,862	,491

Prueba de muestras independientes: Dígitos (directos e inversos) * Grupo

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Dígitos directos (Wais-III)	Se han asumido varianzas iguales	1,035	,313	-3,224	66	,002	-1,588	,493	-2,572	-,605
	No se han asumido varianzas iguales			-3,224	65,114	,002	-1,588	,493	-2,572	-,605
Dígitos inversos (Wais-III)	Se han asumido varianzas iguales	1,064	,306	-2,777	66	,007	-1,647	,593	-2,831	-,463
	No se han asumido varianzas iguales			-2,777	65,093	,007	-1,647	,593	-2,831	-,463
Dígitos (WAIS-III)	Se han asumido varianzas iguales	,087	,769	-3,012	66	,004	-2,118	,703	-3,521	-,714
	No se han asumido varianzas iguales			-3,012	65,957	,004	-2,118	,703	-3,522	-,714

Anexo 6. Pruebas de bondad de ajuste de la normalidad y análisis de los rendimientos de la muestra en los tests de función ejecutiva.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo EM: TMT

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
TMT B (Tiempo)	34	145,65	120,091	,230	,230	-,213	1,342	,055

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo control: TMT

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
TMT B (Tiempo)	34	76,71	38,240	,201	,201	-,132	1,172	,128

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Estadísticos de grupo TMT * Grupo

	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
TMT A (Tiempo)	EM	34	64,56	41,619	7,138
	control	34	39,38	19,112	3,278
TMT B (Tiempo)	EM	34	145,65	120,091	20,595
	control	34	76,71	38,240	6,558

Prueba de muestras independientes: TMT * Grupo

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
TMT A (Tiempo)	Se han asumido varianzas iguales	10,023	,002	3,205	66	,002	25,176	7,854	9,495	40,858
	No se han asumido varianzas iguales			3,205	46,326	,002	25,176	7,854	9,370	40,983
TMT B (Tiempo)	Se han asumido varianzas iguales	9,401	,003	3,190	66	,002	68,941	21,614	25,787	112,096
	No se han asumido varianzas iguales			3,190	39,624	,003	68,941	21,614	25,244	112,638

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo EM: Stroop

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
Palabras	34	95,62	17,812	,156	,087	-,156	,910	,380
Colores	34	65,94	13,230	,117	,117	-,098	,680	,744
Palabras-Colores	34	39,82	9,809	,117	,082	-,117	,683	,739
Interferencia	34	,9694	6,25214	,065	,065	-,050	,381	,999

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo control: Stroop

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
Palabras	34	120,97	10,925	,107	,107	-,092	,625	,830
Colores	34	79,74	12,003	,113	,113	-,066	,657	,781
Palabras-Colores	34	49,50	10,709	,092	,069	-,092	,538	,934
Interferencia	34	1,5476	9,22957	,079	,079	-,063	,462	,983

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Estadísticos de grupo: Stroop * Grupo

	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Palabras	EM	34	95,62	17,812	3,055
	control	34	120,97	10,925	1,874
Colores	EM	34	65,94	13,230	2,269
	control	34	79,74	12,003	2,059
Palabras-Colores	EM	34	39,82	9,809	1,682
	control	34	49,50	10,709	1,837
Stroop interferencia	EM	34	,9694	6,25214	1,07223
	control	34	1,5476	9,22957	1,58286

ANEXOS

Prueba de muestras independientes: Stroop * Grupo

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Palabras	Se han asumido varianzas iguales	5,816	,019	-7,075	66	,000	-25,353	3,584	-32,508	-18,198
	No se han asumido varianzas iguales			-7,075	54,751	,000	-25,353	3,584	-32,535	-18,170
Colores	Se han asumido varianzas iguales	,591	,445	-4,503	66	,000	-13,794	3,064	-19,911	-7,677
	No se han asumido varianzas iguales			-4,503	65,385	,000	-13,794	3,064	-19,912	-7,676
Palabras-Colores	Se han asumido varianzas iguales	,154	,696	-3,885	66	,000	-9,676	2,491	-14,649	-4,704
	No se han asumido varianzas iguales			-3,885	65,498	,000	-9,676	2,491	-14,650	-4,703
Stroop interferencia	Se han asumido varianzas iguales	5,235	,025	-,302	66	,763	-,57824	1,91184	-4,39534	3,23887
	No se han asumido varianzas iguales			-,302	58,018	,763	-,57824	1,91184	-4,40517	3,24870

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo EM: WCST

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
RR. correctas	34	68,97	12,762	,173	,083	-,173	1,008	,261
Nº Errores	34	39,53	24,894	,121	,121	-,103	,708	,698
RR. perseverativas	34	26,71	21,901	,150	,149	-,150	,874	,429
Errores perseverativos	34	22,74	17,814	,146	,126	-,146	,854	,459
Errores no perseverativos	34	16,82	10,861	,156	,156	-,086	,909	,380
RR. de nivel conceptual	34	56,82	15,849	,256	,126	-,256	1,492	,023
Nº categorías completadas	34	4,59	1,861	,305	,224	-,305	1,781	,004
Intentos para completar la 1ª categoría	34	18,62	22,585	,375	,375	-,351	2,187	,000
Fallos para mantener la actitud	34	,88	1,250	,286	,286	-,240	1,668	,008

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo control: WCST

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
Intentos aplicados	34	101,62	23,443	,252	,175	-,252	1,470	,027
RR. correctas	34	70,03	9,350	,127	,127	-,108	,741	,643
Nº Errores	34	31,59	22,077	,193	,193	-,123	1,127	,158
RR. perseverativas	34	17,88	12,808	,178	,178	-,123	1,037	,232
Errores perseverativos	34	16,09	11,389	,202	,202	-,125	1,177	,125
Errores no perseverativos	34	15,50	11,537	,184	,184	-,139	1,073	,200
RR. de nivel conceptual	34	60,50	10,746	,246	,125	-,246	1,435	,032
Nº categorías completadas	34	5,15	1,306	,361	,257	-,361	2,104	,000
Intentos para completar la 1ª categoría	34	12,59	3,661	,358	,358	-,244	2,087	,000
Fallos para mantener la actitud	34	,62	,954	,330	,330	-,259	1,922	,001

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Estadísticos de grupo: WCST * Grupo

	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Intentos aplicados	EM	34	108,50	22,252	3,816
	control	34	101,62	23,443	4,020
RR. correctas	EM	34	68,97	12,762	2,189
	control	34	70,03	9,350	1,604
Nº Errores	EM	34	39,53	24,894	4,269
	control	34	31,59	22,077	3,786
RR. perseverativas	EM	34	26,71	21,901	3,756
	control	34	17,88	12,808	2,197
Errores perseverativos	EM	34	22,74	17,814	3,055
	control	34	16,09	11,389	1,953
Errores no perseverativos	EM	34	16,82	10,861	1,863
	control	34	15,50	11,537	1,979
RR. de nivel conceptual	EM	34	56,82	15,849	2,718
	control	34	60,50	10,746	1,843
Nº categorías completadas	EM	34	4,59	1,861	,319
	control	34	5,15	1,306	,224
Intentos para completar la 1ª categoría	EM	34	18,62	22,585	3,873
	control	34	12,59	3,661	,628
Fallos para mantener la actitud	EM	34	,88	1,250	,214
	control	34	,62	,954	,164

ANEXOS

Prueba de muestras independientes: WCST * Grupo

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Intentos aplicados	Se han asumido varianzas iguales	,535	,467	1,242	66	,219	6,882	5,543	-4,185	17,950
	No se han asumido varianzas iguales			1,242	65,821	,219	6,882	5,543	-4,186	17,950
RR. correctas	Se han asumido varianzas iguales	,888	,349	-,390	66	,698	-1,059	2,713	-6,476	4,358
	No se han asumido varianzas iguales			-,390	60,502	,698	-1,059	2,713	-6,485	4,368
Nº Errores	Se han asumido varianzas iguales	,105	,747	1,392	66	,169	7,941	5,706	-3,452	19,334
	No se han asumido varianzas iguales			1,392	65,071	,169	7,941	5,706	-3,455	19,337
RR. perseverativas	Se han asumido varianzas iguales	2,983	,089	2,028	66	,047	8,824	4,351	,136	17,511
	No se han asumido varianzas iguales			2,028	53,208	,048	8,824	4,351	,097	17,550
Errores perseverat	Se han asumido varianzas iguales	2,077	,154	1,833	66	,071	6,647	3,626	-,593	13,887
	No se han asumido varianzas iguales			1,833	56,116	,072	6,647	3,626	-,617	13,911
Errores no perseverativos	Se han asumido varianzas iguales	,543	,464	,487	66	,628	1,324	2,717	-4,102	6,749
	No se han asumido varianzas iguales			,487	65,761	,628	1,324	2,717	-4,102	6,749
RR. de nivel conceptual	Se han asumido varianzas iguales	2,827	,097	-1,120	66	,267	-3,676	3,284	-10,233	2,880
	No se han asumido varianzas iguales			-1,120	58,047	,268	-3,676	3,284	-10,250	2,897
Nºde categorías completadas	Se han asumido varianzas iguales	6,968	,010	-1,434	66	,156	-,559	,390	-1,337	,219
	No se han asumido varianzas iguales			-1,434	59,161	,157	-,559	,390	-1,339	,221
Intentos para completar la 1ª categoría	Se han asumido varianzas iguales	9,145	,004	1,537	66	,129	6,029	3,924	-1,805	13,863
	No se han asumido varianzas iguales			1,537	34,733	,133	6,029	3,924	-1,938	13,997
Fallos para mantener la actitud	Se han asumido varianzas iguales	,733	,395	,982	66	,330	,265	,270	-,274	,803
	No se han asumido varianzas iguales			,982	61,712	,330	,265	,270	-,274	,804

Rangos: WCST

	Grupo	N	Rango promedio	Suma de rangos
intentos aplicados	EM	34	36,90	1254,50
	control	34	32,10	1091,50
	Total	68		
RR. correctas	EM	34	35,04	1191,50
	control	34	33,96	1154,50
	Total	68		
Nº Errores	EM	34	37,16	1263,50
	control	34	31,84	1082,50
	Total	68		
RR. perseverativas	EM	34	38,76	1318,00
	control	34	30,24	1028,00
	Total	68		
Errores perseverativos	EM	34	38,29	1302,00
	control	34	30,71	1044,00
	Total	68		
Errores no perseverativos	EM	34	35,60	1210,50
	control	34	33,40	1135,50
	Total	68		
RR. de nivel conceptual	EM	34	32,82	1116,00
	control	34	36,18	1230,00
	Total	68		
Nºde categorías completadas	EM	34	32,15	1093,00
	control	34	36,85	1253,00
	Total	68		
Intentos para completar la 1ª categoría	EM	34	33,40	1135,50
	control	34	35,60	1210,50
	Total	68		
Fallos para mantener la actitud	EM	34	36,31	1234,50
	control	34	32,69	1111,50
	Total	68		

Estadísticos de contraste: WCST

	U de Mann-Whitney	W de Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Intentos aplicados	496,500	1091,500	-1,041	,298
RR. correctas	559,500	1154,500	-,227	,820
Nº Errores	487,500	1082,500	-1,111	,267
RR. perseverativas	433,000	1028,000	-1,780	,075
Errores perseverativos	449,000	1044,000	-1,584	,113
Errores no perseverativos	540,500	1135,500	-,461	,645
RR. de nivel conceptual	521,000	1116,000	-,705	,481
Nºde categorías completadas	498,000	1093,000	-1,092	,275
Intentos completar 1ª categoría	540,500	1135,500	-,488	,626
Fallos para mantener la actitud	516,500	1111,500	-,839	,402

a. Variable de agrupación: Grupo

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo EM: BADS

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
T. cartas con cambio norma	34	3,53	,748	,412	,265	-,412	2,401	,000
T. programación una acción	34	3,56	,660	,395	,252	-,395	2,304	,000
T. búsqueda de las llaves	34	2,26	1,214	,169	,145	-,169	,985	,287
T. estimación del tiempo	34	1,50	,749	,336	,336	-,223	1,960	,001
T. mapa del zoo	34	1,91	1,505	,163	,163	-,153	,949	,329
T. 6 elementos modificados	34	2,47	1,261	,231	,231	-,192	1,348	,053
BADS	34	15,24	3,619	,113	,085	-,113	,659	,777

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo control: BADS

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
T. cartas con cambio norma	34	3,74	,666	,478	,345	-,478	2,788	,000
T. programación una acción	34	3,62	,493	,399	,277	-,399	2,324	,000
T. búsqueda de las llaves	34	2,47	1,161	,246	,246	-,196	1,432	,033
T. estimación del tiempo	34	2,00	,853	,235	,235	-,235	1,372	,046
T. mapa del zoo	34	3,26	1,189	,379	,268	-,379	2,210	,000
T. 6 elementos modificados	34	3,38	,954	,359	,259	-,359	2,093	,000
BADS	34	18,47	2,339	,139	,139	-,097	,808	,531

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Estadísticos de grupo: BADS * Grupo

	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
T. cartas con cambio norma	EM	34	3,53	,748	,128
	control	34	3,74	,666	,114
T. programación una acción	EM	34	3,56	,660	,113
	control	34	3,62	,493	,085
T. búsqueda de las llaves	EM	34	2,26	1,214	,208
	control	34	2,47	1,161	,199
T. estimación del tiempo	EM	34	1,50	,749	,128
	control	34	2,00	,853	,146
T. mapa del zoo	EM	34	1,91	1,505	,258
	control	34	3,26	1,189	,204
T. 6 elementos modificados	EM	34	2,47	1,261	,216
	control	34	3,38	,954	,164
BADS	EM	34	15,24	3,619	,621
	control	34	18,47	2,339	,401

Prueba de muestras independientes: BADS * Grupo

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
T. cartas con cambio norma	Se han asumido varianzas iguales	3,519	,065	-1,199	66	,235	-2,206	,172	-5,49	,137
	No se han asumido varianzas iguales			-1,199	65,117	,235	-2,206	,172	-5,49	,137
T. programación una acción	Se han asumido varianzas iguales	2,914	,092	-4,416	66	,679	-,059	,141	-,341	,223
	No se han asumido varianzas iguales			-4,416	61,091	,679	-,059	,141	-,341	,224
T. búsqueda de las llaves	Se han asumido varianzas iguales	,054	,816	-7,715	66	,477	-,206	,288	-,781	,369
	No se han asumido varianzas iguales			-7,715	65,869	,477	-,206	,288	-,781	,369
T. estimación del tiempo	Se han asumido varianzas iguales	,235	,629	-2,569	66	,012	-,500	,195	-,889	-,111
	No se han asumido varianzas iguales			-2,569	64,913	,013	-,500	,195	-,889	-,111
T. mapa del zoo	Se han asumido varianzas iguales	2,154	,147	-4,114	66	,000	-1,353	,329	-2,010	-,696
	No se han asumido varianzas iguales			-4,114	62,637	,000	-1,353	,329	-2,010	-,696
T. 6 elementos modificados	Se han asumido varianzas iguales	9,363	,003	-3,362	66	,001	-,912	,271	-1,453	-,370
	No se han asumido varianzas iguales			-3,362	61,453	,001	-,912	,271	-1,454	-,370
BADS	Se han asumido varianzas iguales	7,264	,009	-4,379	66	,000	-3,235	,739	-4,711	-,1760
	No se han asumido varianzas iguales			-4,379	56,471	,000	-3,235	,739	-4,715	-,1755

Rangos: BADS

	Grupo	N	Rango promedio	Suma de rangos
T. cartas con cambio norma	EM	34	31,96	1086,50
	control	34	37,04	1259,50
	Total	68		
T. programación una acción	EM	34	34,43	1170,50
	control	34	34,57	1175,50
	Total	68		
T. búsqueda de las llaves	EM	34	33,04	1123,50
	control	34	35,96	1222,50
	Total	68		
T. estimación del tiempo	EM	34	28,72	976,50
	control	34	40,28	1369,50
	Total	68		
T. mapa del zoo	EM	34	25,97	883,00
	control	34	43,03	1463,00
	Total	68		
T. 6 elementos modificados	EM	34	27,41	932,00
	control	34	41,59	1414,00
	Total	68		
BADS	EM	34	25,51	867,50
	control	34	43,49	1478,50
	Total	68		

Estadísticos de contraste: BADS

	U de Mann-Whitney	W de Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
T. cartas con cambio norma	491,500	1086,500	-1,400	,162
T. programación una acción	575,500	1170,500	-,036	,971
T. búsqueda de las llaves	528,500	1123,500	-,630	,529
T. estimación del tiempo	381,500	976,500	-2,575	,010
T. mapa del zoo	288,000	883,000	-3,754	,000
T. 6 elementos modificados	337,000	932,000	-3,139	,002
BADS	272,500	867,500	-3,767	,000

a. Variable de agrupación: Grupo

Tabla de contingencia T. Hanoi: completó 1º intento * Grupo

			Grupo		Total
			EM	control	
completó 1º intento	SI	Recuento	30	34	64
		% de Grupo	88,2%	100,0%	94,1%
	NO	Recuento	4	0	4
		% de Grupo	11,8%	,0%	5,9%
Total	Recuento	34	34	68	
	% de Grupo	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado: Completó 1º intento * grupo

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,250 ^b	1	,039		
Corrección por continuidad	2,391	1	,122		
Razón de verosimilitudes	5,795	1	,016		
Estadístico exacto de Fisher				,114	,057
Asociación lineal por lineal	4,188	1	,041		
N de casos válidos	68				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,00.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo EM: T. Hanoi

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov -Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
1º N° movimientos	30	18,63	4,468	,243	,243	-,208	1,329	,058
1º tiempo	30	95,27	51,624	,154	,154	-,114	,846	,472
2º N° movimientos	31	18,87	4,248	,219	,219	-,181	1,217	,103
2º tiempo	31	78,81	39,535	,096	,096	-,095	,537	,935
3º N° movimientos	31	18,45	4,249	,214	,214	-,208	1,193	,116
3º tiempo	31	75,42	53,344	,218	,218	-,165	1,213	,105
4º N° movimientos	31	19,10	5,134	,212	,185	-,212	1,183	,122
4º tiempo	31	67,32	38,977	,195	,195	-,122	1,085	,189
5º N° movimientos	31	18,13	6,158	,306	,282	-,306	1,702	,006
5º tiempo	31	63,03	48,127	,308	,308	-,180	1,713	,006
6º N° movimientos	31	18,71	6,133	,273	,255	-,273	1,518	,020
6º tiempo	31	57,42	38,817	,243	,243	-,174	1,353	,051

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo control: T. Hanoi

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
1º N° movimientos	34	17,79	4,644	,303	,303	-,274	1,768	,004
1º tiempo	34	74,65	43,104	,180	,180	-,126	1,048	,222
2º N° movimientos	34	18,06	5,164	,287	,287	-,277	1,674	,007
2º tiempo	34	56,59	39,315	,280	,280	-,204	1,631	,010
3º N° movimientos	34	18,06	3,490	,237	,237	-,190	1,381	,044
3º tiempo	34	54,94	24,824	,097	,097	-,086	,564	,908
4º N° movimientos	34	19,59	6,495	,240	,214	-,240	1,399	,040
4º tiempo	34	57,03	40,993	,177	,177	-,158	1,032	,237
5º N° movimientos	34	16,85	3,560	,301	,287	-,301	1,757	,004
5º tiempo	34	46,06	39,104	,226	,226	-,221	1,316	,063
6º N° movimientos	34	17,68	4,977	,319	,319	-,295	1,859	,002
6º tiempo	34	40,62	25,359	,239	,239	-,202	1,391	,042

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Estadísticos de grupo

	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
1º N° movimientos	EM	30	18,63	4,468	,816
	control	34	17,79	4,644	,796
1º tiempo	EM	30	95,27	51,624	9,425
	control	34	74,65	43,104	7,392
2º N° movimientos	EM	31	18,87	4,248	,763
	control	34	18,06	5,164	,886
2º tiempo	EM	31	78,81	39,535	7,101
	control	34	56,59	39,315	6,742
3º N° movimientos	EM	31	18,45	4,249	,763
	control	34	18,06	3,490	,598
3º tiempo	EM	31	75,42	53,344	9,581
	control	34	54,94	24,824	4,257
4º N° movimientos	EM	31	19,10	5,134	,922
	control	34	19,59	6,495	1,114
4º tiempo	EM	31	67,32	38,977	7,001
	control	34	57,03	40,993	7,030
5º N° movimientos	EM	31	18,13	6,158	1,106
	control	34	16,85	3,560	,611
5º tiempo	EM	31	63,03	48,127	8,644
	control	34	46,06	39,104	6,706
6º N° movimientos	EM	31	18,71	6,133	1,102
	control	34	17,68	4,977	,854
6º tiempo	EM	31	57,42	38,817	6,972
	control	34	40,62	25,359	4,349

ANEXOS

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
1º Nº movimientos	Se han asumido varianzas iguales	,040	,841	,734	62	,466	,839	1,143	-1,445	3,124
	No se han asumido varianzas iguales			,736	61,515	,464	,839	1,140	-1,440	3,118
1º tiempo	Se han asumido varianzas iguales	,604	,440	1,741	62	,087	20,620	11,843	-3,055	44,294
	No se han asumido varianzas iguales			1,721	56,773	,091	20,620	11,978	-3,369	44,608
2º Nº movimientos	Se han asumido varianzas iguales	,005	,944	,689	63	,494	,812	1,180	-1,545	3,169
	No se han asumido varianzas iguales			,695	62,373	,490	,812	1,169	-1,524	3,149
2º tiempo	Se han asumido varianzas iguales	,771	,383	2,270	63	,027	22,218	9,789	2,656	41,781
	No se han asumido varianzas iguales			2,269	62,383	,027	22,218	9,792	2,647	41,789
3º Nº movimientos	Se han asumido varianzas iguales	,912	,343	,409	63	,684	,393	,961	-1,528	2,313
	No se han asumido varianzas iguales			,405	58,225	,687	,393	,970	-1,548	2,334
3º tiempo	Se han asumido varianzas iguales	8,407	,005	2,013	63	,048	20,478	10,172	,151	40,805
	No se han asumido varianzas iguales			1,953	41,544	,058	20,478	10,484	-,687	41,643
4º Nº movimientos	Se han asumido varianzas iguales	1,081	,302	-,336	63	,738	-,491	1,462	-3,413	2,430
	No se han asumido varianzas iguales			-,340	61,800	,735	-,491	1,446	-3,382	2,399
Torre de Hanoi 4/tiempo	Se han asumido varianzas iguales	,001	,980	1,035	63	,305	10,293	9,945	-9,580	30,166
	No se han asumido varianzas iguales			1,037	62,881	,303	10,293	9,921	-9,534	30,120
5º Nº movimientos	Se han asumido varianzas iguales	1,044	,311	1,034	63	,305	1,276	1,234	-1,190	3,742
	No se han asumido varianzas iguales			1,010	47,097	,318	1,276	1,263	-1,265	3,817
5º tiempo	Se han asumido varianzas iguales	1,748	,191	1,566	63	,122	16,973	10,836	-4,680	38,627
	No se han asumido varianzas iguales			1,551	57,911	,126	16,973	10,940	-4,927	38,874
6º Nº movimientos	Se han asumido varianzas iguales	,795	,376	,749	63	,457	1,033	1,380	-1,725	3,791
	No se han asumido varianzas iguales			,741	57,875	,461	1,033	1,394	-1,756	3,823
6º tiempo	Se han asumido varianzas iguales	4,888	,031	2,084	63	,041	16,802	8,064	,688	32,916
	No se han asumido varianzas iguales			2,045	50,886	,046	16,802	8,217	-,304	33,299

Rangos: T. Hanoi

	Grupo	N	Rango promedio	Suma de rangos
1º N° movimientos	EM	30	35,72	1071,50
	control	34	29,66	1008,50
	Total	64		
1º tiempo	EM	30	36,77	1103,00
	control	34	28,74	977,00
	Total	64		
2º N° movimientos	EM	31	36,65	1136,00
	control	34	29,68	1009,00
	Total	65		
2º tiempo	EM	31	40,73	1262,50
	control	34	25,96	882,50
	Total	65		
3º N° movimientos	EM	31	33,21	1029,50
	control	34	32,81	1115,50
	Total	65		
3º tiempo	EM	31	36,23	1123,00
	control	34	30,06	1022,00
	Total	65		
4º N° movimientos	EM	31	33,81	1048,00
	control	34	32,26	1097,00
	Total	65		
4º tiempo	EM	31	36,66	1136,50
	control	34	29,66	1008,50
	Total	65		
5º N° movimientos	EM	31	36,29	1125,00
	control	34	30,00	1020,00
	Total	65		
5º tiempo	EM	31	38,29	1187,00
	control	34	28,18	958,00
	Total	65		
6º N° movimientos	EM	31	34,95	1083,50
	control	34	31,22	1061,50
	Total	65		
6º tiempo	EM	31	38,68	1199,00
	control	34	27,82	946,00
	Total	65		

Estadísticos de contraste: T. Handl

	U de Mann-Whitney	W de Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
1º Nº movimientos	413,500	1008,500	-1,348	,178
1º tiempo	382,000	977,000	-1,722	,085
2º Nº movimientos	414,000	1009,000	-1,533	,125
2º tiempo	287,500	882,500	-3,146	,002
3º Nº movimientos	520,500	1115,500	-,088	,930
3º tiempo	427,000	1022,000	-1,314	,189
4º Nº movimientos	502,000	1097,000	-,337	,736
4º tiempo	413,500	1008,500	-1,491	,136
5º Nº movimientos	425,000	1020,000	-1,430	,153
5º tiempo	363,000	958,000	-2,155	,031
6º Nº movimientos	466,500	1061,500	-,849	,396
6º tiempo	351,000	946,000	-2,313	,021

a. Variable de agrupación: Grupo

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo EM: Fluencia verbal

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
Fluencia verbal (palabras P)	34	13,32	4,312	,179	,179	-,073	1,046	,224
Fluencia verbal (animales)	34	16,82	5,190	,104	,104	-,102	,609	,853
Fluencia verbal (acciones)	34	14,12	4,885	,124	,124	-,110	,722	,674

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo control: Fluencia verbal

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
Fluencia verbal (palabras P)	34	17,82	4,840	,110	,110	-,071	,641	,807
Fluencia verbal (animales)	34	24,32	6,404	,142	,142	-,106	,826	,503
Fluencia verbal (acciones)	34	19,74	5,333	,157	,157	-,112	,914	,374

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Estadísticos de grupo: Fluencia verbal * Grupo

	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Fluencia verbal (palabras P)	EM	34	13,32	4,312	,739
	control	34	17,82	4,840	,830
Fluencia verbal (animales)	EM	34	16,82	5,190	,890
	control	34	24,32	6,404	1,098
Fluencia verbal (acciones)	EM	34	14,12	4,885	,838
	control	34	19,74	5,333	,915

Prueba de muestras independientes: Fluencia verbal * Grupo

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Fluencia verbal (palabras P)	Se han asumido varianzas iguales	,154	,696	-4,048	66	,000	-4,500	1,112	-6,719	-2,281
	No se han asumido varianzas iguales			-4,048	65,138	,000	-4,500	1,112	-6,720	-2,280
Fluencia verbal (animales)	Se han asumido varianzas iguales	1,990	,163	-5,305	66	,000	-7,500	1,414	-10,323	-4,677
	No se han asumido varianzas iguales			-5,305	63,285	,000	-7,500	1,414	-10,325	-4,675
Fluencia verbal (acciones)	Se han asumido varianzas iguales	,012	,912	-4,529	66	,000	-5,618	1,240	-8,094	-3,141
	No se han asumido varianzas iguales			-4,529	65,498	,000	-5,618	1,240	-8,094	-3,141

Anexo 7. Pruebas de bondad de ajuste de la normalidad y análisis del rendimiento de la función ejecutiva en el grupo EM en comparación con el grupo control.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo EM: Componentes de la función ejecutiva

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
Búsqueda de las llaves (BADs)	34	10,85	3,304	,188	,188	-,101	1,097	,180
Semejanzas (WAIS-III)	34	10,71	2,758	,122	,115	-,122	,710	,695
Matrices (WAIS-III)	34	10,38	2,985	,155	,088	-,155	,903	,388
Dígitos (WAIS-III)	34	10,47	2,936	,123	,123	-,091	,720	,678
Letras y números (WAIS-III)	34	11,56	2,946	,118	,102	-,118	,690	,728
Búsqueda de símbolos (WAIS-III)	34	8,41	2,618	,117	,117	-,081	,682	,742
Errores perseverativos (WCST)	34	22,74	17,814	,146	,126	-,146	,854	,459
Interferencia (Stroop)	34	,9694	6,25214	,065	,065	-,050	,381	,999
Cartas con cambio de norma (BADs)	34	,68	1,273	,379	,379	-,298	2,210	,000
Mapa del zoo_versión 2 (BADs)	34	7,47	1,022	,462	,302	-,462	2,697	,000
Fluencia verbal (palabras P)	34	13,32	4,312	,179	,179	-,073	1,046	,224
Fluencia verbal (animales)	34	16,82	5,190	,104	,104	-,102	,609	,853
Fluencia verbal (acciones)	34	14,12	4,885	,124	,124	-,110	,722	,674
Estimación del tiempo (BADs)	34	1,50	,749	,336	,336	-,223	1,960	,001
Aritmética (WAIS-III)	34	9,47	3,165	,147	,147	-,103	,859	,452

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para grupo control: Componentes de la función ejecutiva

	N	Parámetros normales ^{a,b}		Diferencias más extremas			Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. asintót. (bilateral)
		Media	Desviación típica	Absoluta	Positiva	Negativa		
Búsqueda de las llaves (BADS)	34	10,94	3,420	,170	,170	-,136	,989	,282
Semejanzas (WAIS-III)	34	11,06	2,558	,156	,156	-,122	,911	,378
Matrices (WAIS-III)	34	13,09	2,756	,130	,095	-,130	,756	,618
Dígitos (WAIS-III)	34	12,59	2,862	,094	,090	-,094	,551	,922
Letras y números (WAIS-III)	34	14,47	2,643	,211	,211	-,125	1,231	,097
Búsqueda de símbolos (WAIS-III)	34	11,71	2,553	,164	,101	-,164	,959	,316
Errores perseverativos (WCST)	34	16,09	11,389	,202	,202	-,125	1,177	,125
Interferencia (Stroop)	34	1,548	9,22957	,079	,079	-,063	,462	,983
Cartas con cambio de norma (BADS)	34	,62	1,758	,461	,461	-,363	2,687	,000
Mapa del zoo_versión 2 (BADS)	34	7,68	1,408	,503	,409	-,503	2,931	,000
Fluencia verbal (palabras P)	34	17,82	4,840	,110	,110	-,071	,641	,807
Fluencia verbal (animales)	34	24,32	6,404	,142	,142	-,106	,826	,503
Fluencia verbal (acciones)	34	19,74	5,333	,157	,157	-,112	,914	,374
Estimación del tiempo (BADS)	34	2,00	,853	,235	,235	-,235	1,372	,046
Aritmética (WAIS-III)	34	11,71	2,444	,129	,129	-,122	,750	,628

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Estadísticos de grupo: Componentes de la función ejecutiva

	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Búsqueda de las llaves (BADS)	EM	34	10,85	3,304	,567
	control	34	10,94	3,420	,586
Semejanzas (WAIS-III)	EM	34	10,71	2,758	,473
	control	34	11,06	2,558	,439
Matrices (WAIS-III)	EM	34	10,38	2,985	,512
	control	34	13,09	2,756	,473
Dígitos (WAIS-III)	EM	34	10,47	2,936	,504
	control	34	12,59	2,862	,491
Letras y números (WAIS-III)	EM	34	11,56	2,946	,505
	control	34	14,47	2,643	,453
Búsqueda de símbolos (WAIS-III)	EM	34	8,41	2,618	,449
	control	34	11,71	2,553	,438
Errores perseverativos (WCST)	EM	34	22,74	17,814	3,055
	control	34	16,09	11,389	1,953
Interferencia (Stroop)	EM	34	,97	6,25214	1,07223
	control	34	1,5476	9,22957	1,58286
Cartas con cambio de norma (BADS)	EM	34	,68	1,273	,218
	control	34	,62	1,758	,302
Mapa del zoo_ versión 2 (BADS)	EM	34	7,47	1,022	,175
	control	34	7,68	1,408	,242
Fluencia verbal (palabras P)	EM	34	13,32	4,312	,739
	control	34	17,82	4,840	,830
Fluencia verbal (animales)	EM	34	16,82	5,190	,890
	control	34	24,32	6,404	1,098
Fluencia verbal (acciones)	EM	34	14,12	4,885	,838
	control	34	19,74	5,333	,915
Estimación del tiempo (BADS)	EM	34	1,50	,749	,128
	control	34	2,00	,853	,146
Aritmética (WAIS-III)	EM	34	9,47	3,165	,543
	control	34	11,71	2,444	,419

ANEXOS

Prueba de muestras independientes: Componentes de la función ejecutiva

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Búsqueda de las llaves (BADS)	Se han asumido varianzas iguales	,025	,875	-1,108	66	,914	-,088	,815	-1,716	1,540
	No se han asumido varianzas iguales			-1,108	65,922	,914	-,088	,815	-1,716	1,540
Semejanzas (WAIS-III)	Se han asumido varianzas iguales	,059	,809	-1,547	66	,586	-,353	,645	-1,641	,935
	No se han asumido varianzas iguales			-1,547	65,628	,586	-,353	,645	-1,641	,935
Matrices (WAIS-III)	Se han asumido varianzas iguales	,008	,930	-3,883	66	,000	-2,706	,697	-4,097	-1,315
	No se han asumido varianzas iguales			-3,883	65,586	,000	-2,706	,697	-4,097	-1,315
Dígitos (WAIS-III)	Se han asumido varianzas iguales	,087	,769	-3,012	66	,004	-2,118	,703	-3,521	-,714
	No se han asumido varianzas iguales			-3,012	65,957	,004	-2,118	,703	-3,522	-,714
Letras y numeros (WAIS-III)	Se han asumido varianzas iguales	,000	,996	-4,290	66	,000	-2,912	,679	-4,267	-1,557
	No se han asumido varianzas iguales			-4,290	65,237	,000	-2,912	,679	-4,267	-1,556
Búsqueda de símbolos (WAIS-III)	Se han asumido varianzas iguales	,000	,983	-5,253	66	,000	-3,294	,627	-4,546	-2,042
	No se han asumido varianzas iguales			-5,253	65,958	,000	-3,294	,627	-4,546	-2,042
Errores perseverativos (WCST)	Se han asumido varianzas iguales	2,077	,154	1,833	66	,071	6,647	3,626	-,593	13,887
	No se han asumido varianzas iguales			1,833	56,116	,072	6,647	3,626	-,617	13,911
Interferencia (Stroop)	Se han asumido varianzas iguales	5,235	,025	-1,302	66	,763	-5,7824	1,91184	-4,39534	3,23887
	No se han asumido varianzas iguales			-1,302	58,018	,763	-5,7824	1,91184	-4,40517	3,24870
Cartas con cambio de norma (BADS)	Se han asumido varianzas iguales	,127	,722	,158	66	,875	,059	,372	-,684	,802
	No se han asumido varianzas iguales			,158	60,127	,875	,059	,372	-,686	,803
Mapa del zoo versión 2 (BADS)	Se han asumido varianzas iguales	,823	,367	-1,690	66	,493	-,206	,298	-,802	,390
	No se han asumido varianzas iguales			-1,690	60,214	,493	-,206	,298	-,803	,391
Fluencia verbal (palabras P)	Se han asumido varianzas iguales	,154	,696	-4,048	66	,000	-4,500	1,112	-6,719	-2,281
	No se han asumido varianzas iguales			-4,048	65,138	,000	-4,500	1,112	-6,720	-2,280
Fluencia verbal (animales)	Se han asumido varianzas iguales	1,990	,163	-5,305	66	,000	-7,500	1,414	-10,323	-4,677
	No se han asumido varianzas iguales			-5,305	63,285	,000	-7,500	1,414	-10,325	-4,675
Fluencia verbal (acciones)	Se han asumido varianzas iguales	,012	,912	-4,529	66	,000	-5,618	1,240	-8,094	-3,141
	No se han asumido varianzas iguales			-4,529	65,498	,000	-5,618	1,240	-8,094	-3,141
Estimación del tiempo (BADS)	Se han asumido varianzas iguales	,235	,629	-2,569	66	,012	-,500	,195	-,889	-,111
	No se han asumido varianzas iguales			-2,569	64,913	,013	-,500	,195	-,889	-,111
Aritmética (WAIS-III)	Se han asumido varianzas iguales	2,391	,127	-3,260	66	,002	-2,235	,686	-3,604	-,866
	No se han asumido varianzas iguales			-3,260	62,033	,002	-2,235	,686	-3,606	-,865

Rangos: Componentes de la función ejecutiva

	Grupo	N	Rango promedio	Suma de rangos
Cartas con cambio de norma (BADs)	EM	34	36,66	1246,50
	control	34	32,34	1099,50
	Total	68		
Mapa del zoo_ versión 2 (BADs)	EM	34	31,99	1087,50
	control	34	37,01	1258,50
	Total	68		
Estimación del tiempo (BADs)	EM	34	28,72	976,50
	control	34	40,28	1369,50
	Total	68		

Estadísticos de contraste: Componentes de la función ejecutiva

	U de Mann-Whitney	W de Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Cartas con cambio de norma (BADs)	504,500	1099,500	-1,187	,235
Mapa del zoo_ versión 2 (BADs)	492,500	1087,500	-1,637	,102
Estimación del tiempo (BADs)	381,500	976,500	-2,575	,010

a. Variable de agrupación: Grupo

Anexo 8. Análisis del rendimiento de la función ejecutiva según el curso clínico de la esclerosis múltiple.

Análisis de los componentes de función ejecutiva según el curso clínico en EM

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Búsqueda de las llaves (BADS)	EMPS	10	9,10	3,213	1,016	6,80	11,40	4	16
	EMRR	22	11,86	3,106	,662	10,49	13,24	5	16
	CONTROL	34	10,94	3,420	,586	9,75	12,13	5	16
	Total	66	10,97	3,360	,414	10,14	11,80	4	16
Semejanzas (WAIS-III)	EMPS	10	11,50	2,121	,671	9,98	13,02	9	16
	EMRR	22	10,68	2,457	,524	9,59	11,77	6	17
	CONTROL	34	11,06	2,558	,439	10,17	11,95	7	17
	Total	66	11,00	2,443	,301	10,40	11,60	6	17
Matrices (WAIS-III)	EMPS	10	10,60	2,951	,933	8,49	12,71	6	16
	EMRR	22	10,68	2,818	,601	9,43	11,93	3	15
	CONTROL	34	13,09	2,756	,473	12,13	14,05	7	18
	Total	66	11,91	3,022	,372	11,17	12,65	3	18
Digitos (WAIS-III)	EMPS	10	10,70	3,529	1,116	8,18	13,22	7	17
	EMRR	22	10,55	2,577	,549	9,40	11,69	6	15
	CONTROL	34	12,59	2,862	,491	11,59	13,59	6	17
	Total	66	11,62	3,006	,370	10,88	12,36	6	17
Letras y números (WAIS-III)	EMPS	10	11,70	3,401	1,075	9,27	14,13	8	18
	EMRR	22	11,86	2,416	,515	10,79	12,93	7	16
	CONTROL	34	14,47	2,643	,453	13,55	15,39	10	19
	Total	66	13,18	2,971	,366	12,45	13,91	7	19
Búsqueda de símbolos (WAIS-III)	EMPS	10	8,70	2,497	,790	6,91	10,49	6	13
	EMRR	22	8,55	2,650	,565	7,37	9,72	5	13
	CONTROL	34	11,71	2,553	,438	10,82	12,60	6	16
	Total	66	10,20	2,983	,367	9,46	10,93	5	16
Errores perseverativos (WCST)	EMPS	10	28,30	22,425	7,092	12,26	44,34	5	83
	EMRR	22	17,41	10,769	2,296	12,63	22,18	4	38
	CONTROL	34	16,09	11,389	1,953	12,11	20,06	3	46
	Total	66	18,38	13,826	1,702	14,98	21,78	3	83
Interferencia (Stroop)	EMPS	10	3,1440	5,45199	1,72407	-7,561	7,0441	-3,4	12,5
	EMRR	22	,1336	6,47946	1,38142	-2,7392	3,0065	-14	16,4
	CONTROL	34	1,5476	9,22957	1,58286	-1,6727	4,7680	-17	19,6
	Total	66	1,3182	7,87036	,96877	-,6166	3,2530	-17	19,6
Cartas con cambio de norma (BADS)	EMPS	10	,90	1,449	,458	-,14	1,94	0	4
	EMRR	22	,41	,796	,170	,06	,76	0	3
	CONTROL	34	,62	1,758	,302	,00	1,23	0	9
	Total	66	,59	1,446	,178	,24	,95	0	9
Mapa del zoo_ versión 2 (BADS)	EMPS	10	7,10	1,197	,379	6,24	7,96	5	8
	EMRR	22	7,77	,752	,160	7,44	8,11	5	8
	CONTROL	34	7,68	1,408	,242	7,19	8,17	0	8
	Total	66	7,62	1,200	,148	7,33	7,92	0	8
Fluencia verbal (palabras P)	EMPS	10	13,60	3,204	1,013	11,31	15,89	9	19
	EMRR	22	13,41	4,677	,997	11,34	15,48	6	24
	CONTROL	34	17,82	4,840	,830	16,13	19,51	8	30
	Total	66	15,71	5,019	,618	14,48	16,95	6	30
Fluencia verbal (animales)	EMPS	10	16,20	4,733	1,497	12,81	19,59	8	23
	EMRR	22	17,41	5,404	1,152	15,01	19,81	9	26
	CONTROL	34	24,32	6,404	1,098	22,09	26,56	14	39
	Total	66	20,79	6,856	,844	19,10	22,47	8	39
Fluencia verbal (acciones)	EMPS	10	15,40	5,739	1,815	11,29	19,51	8	27
	EMRR	22	13,68	4,643	,990	11,62	15,74	7	22
	CONTROL	34	19,74	5,333	,915	17,87	21,60	9	33
	Total	66	17,06	5,831	,718	15,63	18,49	7	33
Estimación del tiempo (BADS)	EMPS	10	1,50	,707	,224	,99	2,01	1	3
	EMRR	22	1,55	,800	,171	1,19	1,90	0	3
	CONTROL	34	2,00	,853	,146	1,70	2,30	0	4
	Total	66	1,77	,837	,103	1,57	1,98	0	4
Aritmética (WAIS-III)	EMPS	10	10,50	3,689	1,167	7,86	13,14	6	17
	EMRR	22	9,36	2,592	,553	8,21	10,51	4	13
	CONTROL	34	11,71	2,444	,419	10,85	12,56	6	18
	Total	66	10,74	2,868	,353	10,04	11,45	4	18

Prueba de homogeneidad de varianzas

	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Búsqueda de las llaves (BADs)	,107	2	63	,899
Semejanzas (WAIS-III)	,126	2	63	,882
Matrices (WAIS-III)	,150	2	63	,861
Dígitos (WAIS-III)	,680	2	63	,510
Letras y números (WAIS-III)	1,054	2	63	,355
Búsqueda de símbolos (WAIS-III)	,475	2	63	,624
Errores perseverativos (WCST)	3,112	2	63	,051
Interferencia (Stroop)	2,916	2	63	,062
Cartas con cambio de norma (BADs)	1,118	2	63	,333
Mapa del zoo_ versión 2 (BADs)	1,538	2	63	,223
Fluencia verbal (palabras P)	,667	2	63	,517
Fluencia verbal (animales)	1,323	2	63	,274
Fluencia verbal (acciones)	,207	2	63	,814
Estimación del tiempo (BADs)	,259	2	63	,773
Aritmética (WAIS-III)	3,129	2	63	,051

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Búsqueda de las llaves (BADS)	Inter-grupos	52,566	2	26,283	2,430	,096
	Intra-grupos	681,373	63	10,815		
	Total	733,939	65			
Semejanzas (WAIS-III)	Inter-grupos	4,845	2	2,422	,398	,673
	Intra-grupos	383,155	63	6,082		
	Total	388,000	65			
Matrices (WAIS-III)	Inter-grupos	97,547	2	48,773	6,196	,003
	Intra-grupos	495,908	63	7,872		
	Total	593,455	65			
Dígitos (WAIS-III)	Inter-grupos	65,740	2	32,870	3,969	,024
	Intra-grupos	521,790	63	8,282		
	Total	587,530	65			
Letras y números (WAIS-III)	Inter-grupos	116,657	2	58,328	8,038	,001
	Intra-grupos	457,161	63	7,257		
	Total	573,818	65			
Búsqueda de símbolos (WAIS-III)	Inter-grupos	159,826	2	79,913	12,027	,000
	Intra-grupos	418,613	63	6,645		
	Total	578,439	65			
Errores perseverativos (WCST)	Inter-grupos	1183,377	2	591,688	3,316	,043
	Intra-grupos	11242,153	63	178,447		
	Total	12425,530	65			
Interferencia (Stroop)	Inter-grupos	65,996	2	32,998	,525	,594
	Intra-grupos	3960,274	63	62,861		
	Total	4026,270	65			
Cartas con cambio de norma (BADS)	Inter-grupos	1,707	2	,853	,401	,672
	Intra-grupos	134,248	63	2,131		
	Total	135,955	65			
Mapa del zoo_versión 2 (BADS)	Inter-grupos	3,325	2	1,663	1,161	,320
	Intra-grupos	90,205	63	1,432		
	Total	93,530	65			
Fluencia verbal (palabras P)	Inter-grupos	312,871	2	156,435	7,440	,001
	Intra-grupos	1324,659	63	21,026		
	Total	1637,530	65			
Fluencia verbal (animales)	Inter-grupos	886,671	2	443,335	12,881	,000
	Intra-grupos	2168,359	63	34,418		
	Total	3055,030	65			
Fluencia verbal (acciones)	Inter-grupos	521,967	2	260,984	9,742	,000
	Intra-grupos	1687,790	63	26,790		
	Total	2209,758	65			
Estimación del tiempo (BADS)	Inter-grupos	3,636	2	1,818	2,730	,073
	Intra-grupos	41,955	63	,666		
	Total	45,591	65			
Aritmética (WAIS-III)	Inter-grupos	73,971	2	36,986	5,058	,009
	Intra-grupos	460,650	63	7,312		
	Total	534,621	65			

Comparaciones múltiples con prueba de Scheffé

Variable dependiente	(I) Curso clínico	(J) Curso clínico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Búsqueda de las llaves (BADS)	EMPS	EMRR	-2,764	1,254	,096	-5,91	,38
		CONTROL	-1,841	1,183	,305	-4,81	1,12
	EMRR	EMPS	2,764	1,254	,096	-,38	5,91
		CONTROL	,922	,900	,594	-1,33	3,18
	CONTROL	EMPS	1,841	1,183	,305	-1,12	4,81
		EMRR	-,922	,900	,594	-3,18	1,33
Semejanzas (WAIS-III)	EMPS	EMRR	,818	,941	,687	-1,54	3,18
		CONTROL	,441	,887	,884	-1,78	2,67
	EMRR	EMPS	-,818	,941	,687	-3,18	1,54
		CONTROL	-,377	,675	,856	-2,07	1,31
	CONTROL	EMPS	-,441	,887	,884	-2,67	1,78
		EMRR	,377	,675	,856	-1,31	2,07
Matrices (WAIS-III)	EMPS	EMRR	-,082	1,070	,997	-2,76	2,60
		CONTROL	-2,488	1,009	,055	-5,02	,04
	EMRR	EMPS	,082	1,070	,997	-2,60	2,76
		CONTROL	-2,406*	,768	,010	-4,33	-,48
	CONTROL	EMPS	2,488	1,009	,055	-,04	5,02
		EMRR	2,406*	,768	,010	,48	4,33
Dígitos (WAIS-III)	EMPS	EMRR	,155	1,098	,990	-2,60	2,91
		CONTROL	-1,888	1,035	,198	-4,48	,71
	EMRR	EMPS	-,155	1,098	,990	-2,91	2,60
		CONTROL	-2,043*	,787	,041	-4,02	-,07
	CONTROL	EMPS	1,888	1,035	,198	-,71	4,48
		EMRR	2,043*	,787	,041	,07	4,02
Letras y números (WAIS-III)	EMPS	EMRR	-,164	1,027	,987	-2,74	2,41
		CONTROL	-2,771*	,969	,021	-5,20	-,34
	EMRR	EMPS	,164	1,027	,987	-2,41	2,74
		CONTROL	-2,607*	,737	,003	-4,45	-,76
	CONTROL	EMPS	2,771*	,969	,021	,34	5,20
		EMRR	2,607*	,737	,003	,76	4,45
Búsqueda de símbolos (WAIS-III)	EMPS	EMRR	,155	,983	,988	-2,31	2,62
		CONTROL	-3,006*	,927	,008	-5,33	-,68
	EMRR	EMPS	-,155	,983	,988	-2,62	2,31
		CONTROL	-3,160*	,705	,000	-4,93	-1,39
	CONTROL	EMPS	3,006*	,927	,008	,68	5,33
		EMRR	3,160*	,705	,000	1,39	4,93
Errores perseverativos (WCST)	EMPS	EMRR	10,891	5,095	,110	-1,88	23,66
		CONTROL	12,212*	4,806	,046	,16	24,26
	EMRR	EMPS	-10,891	5,095	,110	-23,66	1,88
		CONTROL	1,321	3,655	,937	-7,84	10,48
	CONTROL	EMPS	-12,212*	4,806	,046	-24,26	-,16
		EMRR	-1,321	3,655	,937	-10,48	7,84
Interferencia (Stroop)	EMPS	EMRR	3,01036	3,02382	,612	-4,5707	10,5914
		CONTROL	1,59635	2,85220	,855	-5,5544	8,7471
	EMRR	EMPS	-3,01036	3,02382	,612	-10,591	4,5707
		CONTROL	-1,41401	2,16938	,809	-6,8529	4,0249
	CONTROL	EMPS	-1,59635	2,85220	,855	-8,7471	5,5544
		EMRR	1,41401	2,16938	,809	-4,0249	6,8529

*. La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

Comparaciones múltiples con prueba de Scheffé

Variable dependiente	(I) Curso clínico	(J) Curso clínico	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Cartas con cambio de norma (BADS)	EMPS	EMRR	,491	,557	,680	-,90	1,89
		CONTROL	,282	,525	,866	-1,03	1,60
	EMRR	EMPS	-,491	,557	,680	-1,89	,90
		CONTROL	-,209	,399	,873	-1,21	,79
	CONTROL	EMPS	-,282	,525	,866	-1,60	1,03
		EMRR	,209	,399	,873	-,79	1,21
Mapa del zoo_ versión 2 (BADS)	EMPS	EMRR	-,673	,456	,344	-1,82	,47
		CONTROL	-,576	,430	,413	-1,66	,50
	EMRR	EMPS	,673	,456	,344	-,47	1,82
		CONTROL	,096	,327	,958	-,72	,92
	CONTROL	EMPS	,576	,430	,413	-,50	1,66
		EMRR	-,096	,327	,958	-,92	,72
Fluencia verbal (palabras P)	EMPS	EMRR	,191	1,749	,994	-4,19	4,58
		CONTROL	-4,224*	1,650	,044	-8,36	-,09
	EMRR	EMPS	-,191	1,749	,994	-4,58	4,19
		CONTROL	-4,414*	1,255	,004	-7,56	-1,27
	CONTROL	EMPS	4,224*	1,650	,044	,09	8,36
		EMRR	4,414*	1,255	,004	1,27	7,56
Fluencia verbal (animales)	EMPS	EMRR	-1,209	2,237	,864	-6,82	4,40
		CONTROL	-8,124*	2,110	,001	-13,41	-2,83
	EMRR	EMPS	1,209	2,237	,864	-4,40	6,82
		CONTROL	-6,914*	1,605	,000	-10,94	-2,89
	CONTROL	EMPS	8,124*	2,110	,001	2,83	13,41
		EMRR	6,914*	1,605	,000	2,89	10,94
Fluencia verbal (acciones)	EMPS	EMRR	1,718	1,974	,686	-3,23	6,67
		CONTROL	-4,335	1,862	,074	-9,00	,33
	EMRR	EMPS	-1,718	1,974	,686	-6,67	3,23
		CONTROL	-6,053*	1,416	,000	-9,60	-2,50
	CONTROL	EMPS	4,335	1,862	,074	-,33	9,00
		EMRR	6,053*	1,416	,000	2,50	9,60
Estimación del tiempo (BADS)	EMPS	EMRR	-,045	,311	,989	-,83	,73
		CONTROL	-,500	,294	,242	-1,24	,24
	EMRR	EMPS	,045	,311	,989	-,73	,83
		CONTROL	-,455	,223	,134	-1,01	,11
	CONTROL	EMPS	,500	,294	,242	-,24	1,24
		EMRR	,455	,223	,134	-,11	1,01
Aritmética (WAIS-III)	EMPS	EMRR	1,136	1,031	,548	-1,45	3,72
		CONTROL	-1,206	,973	,468	-3,64	1,23
	EMRR	EMPS	-1,136	1,031	,548	-3,72	1,45
		CONTROL	-2,342*	,740	,010	-4,20	-,49
	CONTROL	EMPS	1,206	,973	,468	-1,23	3,64
		EMRR	2,342*	,740	,010	,49	4,20

*. La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

Búsqueda de las llaves (BADS)

Curso clínico	N	Subconjunto para alfa = .05	
		1	
Scheffé ^{a,b} EMPS	10	9,10	
Gr. Control	34	10,94	
EMRR	22	11,86	
Sig.		,055	

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 17,156.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

Semejanzas (WAIS-III)

Curso clínico	N	Subconjunto para alfa = .05	
		1	
Scheffé ^{a,b} EMRR	22	10,68	
Gr. Control	34	11,06	
EMPS	10	11,50	
Sig.		,626	

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 17,156.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

Matrices (WAIS-III)

Curso clínico	N	Subconjunto para alfa = .05	
		1	2
Scheffé ^{a,b} EMPS	10	10,60	
EMRR	22	10,68	
Gr. Control	34		13,09
Sig.		,996	1,000

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 17,156.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

Dígitos (WAIS-III)

Curso clínico	N	Subconjunto para alfa = .05	
		1	2
Scheffé ^{a,b} EMRR	22	10,55	
EMPS	10	10,70	
Gr. Control	34	12,59	
Sig.		,124	

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 17,156.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

Letras y números (WAIS-III)

Curso clínico	N	Subconjunto para alfa = .05	
		1	2
Scheffé ^{a,b} EMPS	10	11,70	
EMRR	22	11,86	
Gr. Control	34		14,47
Sig.		,984	1,000

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 17,156.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

Búsqueda de símbolos (WAIS-III)

Curso clínico	N	Subconjunto para alfa = .05	
		1	2
Scheffé ^{a,b} EMRR	22	8,55	
EMPS	10	8,70	
Gr. Control	34		11,71
Sig.		,985	1,000

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 17,156.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

Errores perseverativos (WCST)

Curso clínico	N	Subconjunto para alfa = .05	
		1	2
Scheffé ^{a,b} Gr. Control	34	16,09	
EMRR	22	17,41	17,41
EMPS	10		28,30
Sig.		,959	,065

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 17,156.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

Interferencia (Stroop)

Curso clínico	N	Subconjunto para alfa = .05
		1
Scheffé ^{a,b} EMRR	22	,1336
Gr. Control	34	1,5476
EMPS	10	3,1440
Sig.		,542

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 17,156.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

Cartas con cambio de norma (BADS)

Curso clínico	N	Subconjunto para alfa = .05
		1
Scheffé ^{a,b} EMRR	22	,41
Gr. Control	34	,62
EMPS	10	,90
Sig.		,618

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 17,156.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

Mapa del zoo_ versión 2 (BADS)

Curso clínico	N	Subconjunto para alfa = .05	
		1	2
Scheffé ^{a,b} Gr. Control	34	7,68	
EMPS	10	7,10	
EMRR	22	7,77	
Sig.		,265	

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 17,156.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

Fluencia verbal (palabras P)

Curso clínico	N	Subconjunto para alfa = .05	
		1	2
Scheffé ^{a,b} EMRR	22	13,41	
EMPS	10	13,60	
Gr. Control	34		17,82
Sig.		,993	1,000

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 17,156.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

Fluencia verbal (animales)

Curso clínico	N	Subconjunto para alfa = .05	
		1	2
Scheffé ^{a,b} EMPS	10	16,20	
EMRR	22	17,41	
Gr. Control	34		24,32
Sig.		,834	1,000

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 17,156.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

Fluencia verbal (acciones)

Curso clínico	N	Subconjunto para alfa = .05	
		1	2
Scheffé ^{a,b} EMRR	22	13,68	
EMPS	10	15,40	15,40
Gr. Control	34		19,74
Sig.		,626	,056

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 17,156.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

Estimación del tiempo (BADS)

Curso clínico	N	Subconjunto para alfa = .05
		1
Scheffé ^{a,b} EMPS	10	1,50
EMRR	22	1,55
Gr. Control	34	2,00
Sig.		,208

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 17,156.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

Aritmética (WAIS-III)

Curso clínico	N	Subconjunto para alfa = .05	
		1	2
Scheffé ^{a,b} EMRR	22	9,36	
EMPS	10	10,50	10,50
Gr. Control	34		11,71
Sig.		,473	,431

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- Usa el tamaño muestral de la media armónica = 17,156.
- Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

Anexo 9. Análisis del rendimiento de la función ejecutiva según el tiempo de evolución de la esclerosis múltiple.

Correlaciones entre el tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas y los componentes de función ejecutiva

		Tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas (en años)
Búsqueda de las llaves (BADs)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	-,049 ,783 34
Semejanzas (WAIS-III)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,407 * ,017 34
Matrices (WAIS-III)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,150 ,396 34
Dígitos (WAIS-III)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,110 ,536 34
Letras y números (WAIS-III)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,190 ,281 34
Búsqueda de símbolos (WAIS-III)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,115 ,518 34
Errores perseverativos (WCST)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,255 ,146 34
Interferencia (Stroop)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,026 ,882 34
Cartas con cambio de norma (BADs)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,001 ,995 34
Mapa del zoo_ versión 2 (BADs)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,083 ,642 34
Fluencia verbal (palabras P)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,310 ,074 34
Fluencia verbal (animales)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	-,030 ,865 34
Fluencia verbal (acciones)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,086 ,630 34
Estimación del tiempo (BADs)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	-,014 ,936 34
Aritmética (WAIS-III)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,346 * ,045 34

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Correlaciones entre el tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas y los componentes de función ejecutiva

			Tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas (en años)
Rho de Spearman	Cartas con cambio de norma (BADS)	Coeficiente de correlación	,012
		Sig. (bilateral)	,947
		N	34
	Mapa del zoo_ versión 2 (BADS)	Coeficiente de correlación	,028
		Sig. (bilateral)	,875
		N	34
	Estimación del tiempo (BADS)	Coeficiente de correlación	,021
		Sig. (bilateral)	,907
		N	34

Anexo 10. Análisis del rendimiento de la función ejecutiva según el número de brotes en esclerosis múltiple.

Correlaciones entre el número de brotes en EM y los componentes de función ejecutiva

		Nº de brotes
Búsqueda de las llaves (BADS)	Correlación de Pearson	-,094
	Sig. (bilateral)	,599
	N	34
Semejanzas (WAIS-III)	Correlación de Pearson	,319
	Sig. (bilateral)	,066
	N	34
Matrices (WAIS-III)	Correlación de Pearson	,070
	Sig. (bilateral)	,696
	N	34
Dígitos (WAIS-III)	Correlación de Pearson	-,111
	Sig. (bilateral)	,531
	N	34
Letras y números (WAIS-III)	Correlación de Pearson	,169
	Sig. (bilateral)	,341
	N	34
Búsqueda de símbolos (WAIS-III)	Correlación de Pearson	,083
	Sig. (bilateral)	,641
	N	34
Errores perseverativos (WCST)	Correlación de Pearson	,099
	Sig. (bilateral)	,576
	N	34
Interferencia (Stroop)	Correlación de Pearson	,105
	Sig. (bilateral)	,555
	N	34
Cartas con cambio de norma (BADS)	Correlación de Pearson	,023
	Sig. (bilateral)	,895
	N	34
Mapa del zoo_ versión 2 (BADS)	Correlación de Pearson	,002
	Sig. (bilateral)	,992
	N	34
Fluencia verbal (palabras P)	Correlación de Pearson	,142
	Sig. (bilateral)	,423
	N	34
Fluencia verbal (animales)	Correlación de Pearson	,122
	Sig. (bilateral)	,494
	N	34
Fluencia verbal (acciones)	Correlación de Pearson	,309
	Sig. (bilateral)	,075
	N	34
Estimación del tiempo (BADS)	Correlación de Pearson	-,171
	Sig. (bilateral)	,335
	N	34
Aritmética (WAIS-III)	Correlación de Pearson	,206
	Sig. (bilateral)	,243
	N	34

Correlaciones entre el número de brotes en EM y los componentes de función ejecutiva

			Nº de brotes
Rho de Spearman	Cartas con cambio de norma (BADs)	Coefficiente de correlación	,064
		Sig. (bilateral)	,718
		N	34
	Mapa del zoo_ versión 2 (BADs)	Coefficiente de correlación	,023
		Sig. (bilateral)	,899
		N	34
	Estimación del tiempo (BADs)	Coefficiente de correlación	-,123
		Sig. (bilateral)	,487
		N	34

Correlaciones entre el número de brotes en EMRR y los componentes de función ejecutiva

			Nº de brotes
Rho de Spearman	Búsqueda de las llaves (BADs)	C. de correlación	-,351
		Sig. (bilateral)	,110
		N	22
	Semejanzas (WAIS-III)	C. de correlación	,207
		Sig. (bilateral)	,355
		N	22
	Matrices (WAIS-III)	C. de correlación	-,252
		Sig. (bilateral)	,259
		N	22
	Dígitos (WAIS-III)	C. de correlación	-,546**
		Sig. (bilateral)	,009
		N	22
	Letras y números (WAIS-III)	C. de correlación	-,156
		Sig. (bilateral)	,488
		N	22
	Búsqueda de símbolos (WAIS-III)	C. de correlación	-,228
		Sig. (bilateral)	,307
		N	22
	Errores perseverativos (WCST)	C. de correlación	,254
		Sig. (bilateral)	,254
		N	22
	Interferencia (Stroop)	C. de correlación	-,199
Sig. (bilateral)		,375	
N		22	
Cartas con cambio de norma (BADs)	C. de correlación	,226	
	Sig. (bilateral)	,313	
	N	22	
Mapa del zoo_ versión 2 (BADs)	C. de correlación	-,385	
	Sig. (bilateral)	,077	
	N	22	
Fluencia verbal (palabras P)	C. de correlación	,019	
	Sig. (bilateral)	,934	
	N	22	
Fluencia verbal (animales)	C. de correlación	-,215	
	Sig. (bilateral)	,336	
	N	22	
Fluencia verbal (acciones)	C. de correlación	,019	
	Sig. (bilateral)	,931	
	N	22	
Estimación del tiempo (BADs)	C. de correlación	-,447*	
	Sig. (bilateral)	,037	
	N	22	
Aritmética (WAIS-III)	C. de correlación	-,141	
	Sig. (bilateral)	,531	
	N	22	

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**.. La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Correlaciones entre el número de brotes en EMPS y los componentes de función ejecutiva

			Nº de brotes
Rho de Spearman	Búsqueda de las llaves (BADs)	C. de correlación	,391
		Sig. (bilateral)	,264
		N	10
	Semejanzas (WAIS-III)	C. de correlación	,332
		Sig. (bilateral)	,348
		N	10
	Matrices (WAIS-III)	C. de correlación	,009
		Sig. (bilateral)	,980
		N	10
	Dígitos (WAIS-III)	C. de correlación	,178
		Sig. (bilateral)	,622
		N	10
	Letras y números (WAIS-III)	C. de correlación	,227
		Sig. (bilateral)	,528
		N	10
	Búsqueda de símbolos (WAIS-III)	C. de correlación	,206
		Sig. (bilateral)	,569
		N	10
	Errores perseverativos (WCST)	C. de correlación	,355
		Sig. (bilateral)	,315
N		10	
Interferencia (Stroop)	C. de correlación	,384	
	Sig. (bilateral)	,273	
	N	10	
Cartas con cambio de norma (BADs)	C. de correlación	,021	
	Sig. (bilateral)	,955	
	N	10	
Mapa del zoo_ versión 2 (BADs)	C. de correlación	,269	
	Sig. (bilateral)	,453	
	N	10	
Fluencia verbal (palabras P)	C. de correlación	,043	
	Sig. (bilateral)	,907	
	N	10	
Fluencia verbal (animales)	C. de correlación	,361	
	Sig. (bilateral)	,306	
	N	10	
Fluencia verbal (acciones)	C. de correlación	,518	
	Sig. (bilateral)	,125	
	N	10	
Estimación del tiempo (BADs)	C. de correlación	,286	
	Sig. (bilateral)	,423	
	N	10	
Aritmética (WAIS-III)	C. de correlación	,480	
	Sig. (bilateral)	,160	
	N	10	

Anexo 11. Análisis del rendimiento de la función ejecutiva según el grado de deterioro neurológico en esclerosis múltiple.

Correlaciones entre la EDSS en EM y los componentes de función ejecutiva

		EDSS
Búsqueda de las llaves (BADS)	Correlación de Pearson	-,336
	Sig. (bilateral)	,052
	N	34
Semejanzas (WAIS-III)	Correlación de Pearson	,150
	Sig. (bilateral)	,398
	N	34
Matrices (WAIS-III)	Correlación de Pearson	-,077
	Sig. (bilateral)	,665
	N	34
Dígitos (WAIS-III)	Correlación de Pearson	-,060
	Sig. (bilateral)	,736
	N	34
Letras y números (WAIS-III)	Correlación de Pearson	-,028
	Sig. (bilateral)	,876
	N	34
Búsqueda de símbolos (WAIS-III)	Correlación de Pearson	-,207
	Sig. (bilateral)	,239
	N	34
Errores perseverativos (WCST)	Correlación de Pearson	,425 *
	Sig. (bilateral)	,012
	N	34
Interferencia (Stroop)	Correlación de Pearson	,178
	Sig. (bilateral)	,314
	N	34
Cartas con cambio de norma (BADS)	Correlación de Pearson	,259
	Sig. (bilateral)	,140
	N	34
Mapa del zoo (BADS)	Correlación de Pearson	-,126
	Sig. (bilateral)	,479
	N	34
Fluencia verbal (palabras P)	Correlación de Pearson	,055
	Sig. (bilateral)	,756
	N	34
Fluencia verbal (animales)	Correlación de Pearson	-,154
	Sig. (bilateral)	,385
	N	34
Fluencia verbal (acciones)	Correlación de Pearson	,132
	Sig. (bilateral)	,457
	N	34
Estimación del tiempo (BADS)	Correlación de Pearson	-,123
	Sig. (bilateral)	,487
	N	34
Aritmética (WAIS-III)	Correlación de Pearson	,024
	Sig. (bilateral)	,891
	N	34

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Correlaciones entre la EDSS en EM y los componentes de función ejecutiva

			EDSS
Rho de Spearman	Cartas con cambio de norma (BADS)	Coeficiente de correlación	,261
		Sig. (bilateral)	,136
		N	34
	Mapa del zoo_versión 2 (BADS)	Coeficiente de correlación	-,231
		Sig. (bilateral)	,190
		N	34
	Estimación del tiempo (BADS)	Coeficiente de correlación	-,128
		Sig. (bilateral)	,471
		N	34

