



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA**  
**RESIDENCIA EN NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA**

Funciones Ejecutivas e Impulsividad en Pacientes con Esclerosis  
Múltiple Remitente Recurrente

**T E S I S**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRA EN PSICOLOGÍA

**P R E S E N T A:**

Psic. Leslie Michelle Bahena Olivares

**TUTOR PRINCIPAL**

DRA. DULCE MARÍA BELÉN PRIETO CORONA  
FES Iztacala, UNAM

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR**

DR. MARIO ARTURO RODRÍGUEZ CAMACHO  
FES Iztacala, UNAM

DRA. YANETH RODRIGUEZ AGUDELO  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

DRA. GUILLERMINA YAÑEZ TÉLLEZ  
FES Iztacala, UNAM

DRA. CRISTINA ALEJANDRA MONDRAGÓN MAYA  
FES Iztacala, UNAM

**Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Estado de México. Enero, 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Índice

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	5
ESCLEROSIS MÚLTIPLE .....	5
Prevalencia e Incidencia .....	6
Factores de riesgo .....	7
Diagnóstico .....	7
Fisiopatología.....	9
Tratamiento.....	12
Evaluación clínica .....	13
FUNCIONES EJECUTIVAS .....	21
Definición .....	21
Modelos teóricos .....	22
Correlaciones neuro-anatómicas.....	25
Funciones ejecutivas en pacientes con EMRR.....	26
IMPULSIVIDAD.....	28
Modelos teóricos .....	29
Evaluación .....	31
Impulsividad y funciones ejecutivas .....	31
JUSTIFICACIÓN .....	32
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	33
OBJETIVO .....	33
HIPÓTESIS .....	33
MÉTODO .....	33
PARTICIPANTES .....	33
INSTRUMENTOS .....	35
PROCEDIMIENTO.....	38
ANÁLISIS DE DATOS .....	39
RESULTADOS .....	39
DISCUSIÓN.....	50
CONCLUSIONES .....	55
REFERENCIAS .....	58

## Resumen

**Introducción:** La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, crónica, autoinmune e inflamatoria que afecta al sistema nervioso central, siendo el tipo remitente recurrente el más frecuente. En el 40 a 70% de los pacientes, la desmielinización provoca alteraciones cognitivas y psiquiátricas. Dentro de las alteraciones cognitivas se encuentran las relacionadas con las funciones ejecutivas, además de que conductualmente presentan pérdida del control inhibitorio mostrando impulsividad. Se ha propuesto que la impulsividad sea un posible factor de bajo rendimiento en las tareas de habilidades ejecutivas. **Objetivo:** Evaluar las funciones ejecutivas (inhibición, atención sostenida, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, razonamiento abstracto y categorización) y su relación con características clínicas de impulsividad en pacientes con EM tipo remitente recurrente (EM-RR). **Metodología:** Se evaluaron 11 pacientes de entre 25 y 60 años con diagnóstico de EM-RR y 11 participantes sanos pareados por edad y escolaridad. Todos los participantes eran diestros y tenían visión corregida. Se aplicó el Cuestionario de funciones ejecutivas, la prueba PASAT, y una batería para evaluar funciones ejecutivas estandarizada en población mexicana (Stroop, M-WCST, TMT A y B, fluidez verbal y fonológica), así como una escala para evaluar impulsividad (BIS-11). **Resultados:** En las pruebas neuropsicológicas de funcionamiento ejecutivo, existen diferencias significativas en Stroop Color ( $p=0.01$ ), Stroop Palabra Color ( $p=0.019$ ), TMTB ( $p=0.034$ ), TBA ( $p=0.034$ ), SDMT ( $p=0.001$ ) y una tendencia a ser significativa en la fluidez semántica ( $p=0.056$ ) y PASAT 3 segundos ( $p=0.056$ ). En el cuestionario de impulsividad, el grupo control mostró mayor impulsividad cognitiva ( $p=0.034$ ), y consistencia con la percepción de los familiares acerca de la misma. Por otro lado, entre pacientes y familiares existe una diferencia en las puntuaciones en impulsividad cognitiva ( $p=0.016$ ), indicando que los pacientes perciben presentar menor impulsividad cognitiva en comparación con con el grupo, en el cual prevalece una similitud entre la percepción de los participantes y de sus familiares en los subtipos de impulsividad. Los análisis de correlación entre la batería de funcionamiento ejecutivo y el BIS-11 indican que únicamente existen correlaciones positivas con puntuaciones de impulsividad cognitiva y motora elaborado por los

familiares. Mientras que las puntuaciones entre el BIS-11 elaborado por los pacientes correlaciona negativamente con los cuestionarios de funcionamiento ejecutivo. **Conclusión:** Los pacientes con EMRR de esta muestra presentan deficiencias en el funcionamiento ejecutivo y refieren menores síntomas correspondientes con un comportamiento impulsivo en comparación con el grupo control. La mayoría de las relaciones entre las puntuaciones de los pacientes corresponden a impulsividad motora, la cual es más fácilmente observable en comparación con aquellas que son abstractas como las cognitivas.

**Palabras clave:** Esclerosis múltiple remitente-recurrente, funciones ejecutivas, impulsividad.

## **Introducción**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad degenerativa autoinmune que afecta al Sistema Nervioso Central (SNC). De acuerdo al curso clínico de la enfermedad, se clasifica en los subtipos primaria progresiva, progresiva recurrente, secundaria progresiva y remitente recurrente. La Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR) es el subtipo más frecuente, y afecta al 80% de pacientes con EM, se caracteriza por brotes agudos, intercalados por periodos de estabilidad. Las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes dependen de la localización y extensión de las áreas de desmielinización. Estas pueden ser motoras, sensitivas, cognitivas y neuropsiquiátricas.

Las alteraciones cognoscitivas se presentan en un 40 a 60% de la población total con EM, independientemente del curso clínico de la enfermedad (Huijbregts et al., 2006). Una de las dimensiones cognoscitivas comúnmente afectadas en pacientes con EMRR son las funciones ejecutivas (Chiaravalloti y DeLuca, 2008), además de que se ha reportado que los pacientes presentan impulsividad y cambios comportamentales (Rosti-Otajärvi y Hämäläinen, 2012) que podrían estar asociados a alteraciones en el funcionamiento ejecutivo.

### **Esclerosis Múltiple**

La esclerosis múltiple es una enfermedad degenerativa autoinmune que afecta al Sistema Nervioso Central, es desmielinizante, y en algunos casos provoca muerte axonal y atrofia. Las manifestaciones clínicas son variadas dependiendo del área y extensión afectada. Constituye la principal causa de discapacidad neurológica no traumática entre los adultos jóvenes (Domínguez et al., 2012).

### **Clasificación clínica**

La EM se clasifica en diversos subtipos basándose en el curso clínico de la enfermedad. La forma más frecuente de inicio, que presenta el 80% de los casos, es la remitente-recurrente (RR). Ésta comienza con brotes agudos que regresan con secuelas o sin ellas, intercalados por periodos de estabilidad. Después de 10-

20 años de evolución de la forma RR, algunos pacientes pueden desarrollar una EM secundariamente progresiva (SP) que se caracteriza por la progresión continua de las alteraciones neurológicas, con ocasionales brotes añadidos, y conlleva un mal pronóstico. Por otro lado, la forma que se le conoce como primariamente progresiva (PP) corresponde del 5 al 10% de los casos de EM, la cual se caracteriza por una evolución de manera progresiva desde el inicio sin alguna disfunción aguda (Zarranz, 2013). Un subtipo de la forma primaria progresiva es la progresiva recurrente, la cual puede tener recaídas sobreimpuestas a una lenta progresión. A diferencia de la forma RR, la forma progresiva recurrente tiene escasez de lesiones cerebrales y espinales (Dominguez et al., 2012).

### **Prevalencia e Incidencia**

A lo largo del mundo se describen diferentes prevalencias. Las zonas de alta prevalencia incluyen a América del norte, la mayor parte de Europa y Nueva Zelanda; las zonas de prevalencia intermedia incluyen gran parte de Latinoamérica; y en las zonas de baja prevalencia se encuentran los países de Asia (excepto Rusia) y gran parte de África. En México, en la década de los 70's se creía que la prevalencia era muy rara, alrededor de 1.6 por 100,000 habitantes (Porrás-Betancourt et al., 2007) hasta una prevalencia actual de 12-15 casos por 100,000 habitantes, sin embargo Domínguez et al. (2012) refieren que esta prevalencia puede ser subestimada por la infraestructura del sistema de salud y a los subdiagnósticos. En Latinoamérica la prevalencia es de 2-13 casos por cada 100,000 habitantes (Domínguez et al., 2012).

A su vez, la prevalencia de la forma clínica de EM así como la edad de inicio entre hombres y mujeres es desigual. En las mujeres, el tipo RR es más frecuente mientras que en los hombres son los tipos progresivos los que mayor prevalencia tienen. En cuanto al tipo RR, la edad de inicio de la enfermedad ocurre en los años reproductivos con punto máximo de edad a los 29 años en las mujeres y 31 años en los hombres. Resultan poco frecuentes el inicio de la enfermedad de tipo

pediátrico con 16 años o menos (2-10%), o de inicio tardío mayor a 50 años (2-10%) (Dunn et al., 2015).

La proporción de incidencia entre hombres y mujeres es dispar y se ha reportado variabilidad en la incidencia a través del ciclo vital. Antes de los 10 años la incidencia es similar (M=0.8-1.4 : H=1), posterior a la pubertad hay un incremento en la incidencia en mujeres (M=2-3 : H=1) y un declive en la incidencia en mujeres posterior a los 50 años (M=1.4-1.9 : H=1) (Dunn et al. 2015). Este tipo de cambios sugiere que las alteraciones en la gonadotropina o niveles en hormonas gonadales, aumentan mecanismos autoinmunes especialmente en mujeres como posibles presipitantes de EM. De esta manera, se han propuesto factores como el inicio de la pubertad y la edad de la menarca como asociaciones positivas en la edad de inicio de los primeros síntomas de EMRR (Ramagopalan et al., 2009).

### **Factores de riesgo**

Los factores de riesgo asociados a la EM son diversos y todavía no hay claridad sobre los desencadenantes específicos de esta enfermedad, aunque se ha postulado que existe cierta predisposición genética y factores ambientales que precipitan su aparición. En la Guía Clínica de Esclerosis Múltiple 2010 de Chile, se hace mención a una relación entre factores de exposición en etapas tempranas de la vida. Los factores más estudiados corresponden a la latitud geográfica, que incluye poca exposición a luz solar y deficiencias de vitamina D. Otros estudios agregan factores de riesgo como la exposición tardía en la niñez al virus de Epstein-Barr, mayor ingesta de grasas saturadas, mayor índice de masa corporal en infantes y el tabaquismo (Hedström, Olsson y Alfredsson 2015), ser mujer, historia familiar genética y haber nacido en mayo, lo que implica que la madre presentó déficit de vitamina D por haber tenido un embarazo en invierno (Domínguez et al., 2012).

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de la EM se basa en demostrar la existencia de lesiones diseminadas en la sustancia blanca del SNC mediante exploración clínica o paraclínica, estudios

de imagen o potenciales evocados, y que estas lesiones sean extendidas en el tiempo; así como descartar otros posibles diagnósticos que involucren lesiones en el SNC (Zarranz, 2013).

Los criterios diagnósticos actualmente utilizados son criterios de McDonald, realizados en el 2001 cuya última revisión fue realizada por Polman et al. (2011). Estableciendo que para el diagnóstico se necesita demostrar eventos separados en tiempo y espacio sin que exista una mejor posibilidad diagnóstica. El objetivo es llegar al diagnóstico temprano de EM manteniendo alta sensibilidad y especificidad. Con base en la presentación clínica, se han establecido los criterios para tres categorías de diagnóstico: EM, posible EM y no EM. Si los criterios indicados en la tabla 1 se cumplen totalmente y no hay una explicación mejor para el síndrome clínico se asignará el diagnóstico de EM; si existe una sospecha pero los criterios no se cumplen totalmente, el diagnóstico es posible EM; y si se encuentra otra explicación mejor será considerado como no EM.

**Tabla 1.** Criterios de McDonald para el diagnóstico de Esclerosis Múltiple

<b>Presentación Clínica</b>	<b>Datos adicionales necesarios para el diagnóstico</b>
- Dos o más brotes <sup>a</sup> . - Evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones. - Evidencia clínica objetiva de una lesión con evidencia razonable histórica de un brote previo.	Ninguno
- Dos o más brotes. - Evidencia clínica objetiva de una lesión.	- Diseminación en espacio demostrado por RM (una o más lesiones en T2 en al menos 2 de 4 regiones típicas de EM en SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o medular). - Esperar otro brote que implique una topografía diferente.
- Un brote - Evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	- Diseminación en el tiempo demostrada por RM - Segundo brote clínico
- Un brote - Evidencia clínica de una lesión	- Diseminación en espacio: una o más lesiones en al menos dos de las cuatro áreas del SNC - Diseminación en tiempo: presencia simultánea de lesiones asintomáticas que captan gadolinio y lesiones que no captan contraste en cualquier momento, o una lesión nueva en T2 y/o una o más lesiones que captan gadolinio en la RM de seguimiento, en cualquier momento con referencia a una RM basal, o segundo brote clínico.

- Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (EM primaria progresiva)	- Un año de progresión de la enfermedad (determinado retrospectiva o prospectivamente) y dos o más de los siguientes: - Diseminación en el espacio basada en una o más lesiones en las áreas características de la EM. - Evidencia de la diseminación den el espacio en la médula (dos o más lesiones en T2). - Líquido cefalorraquídeo positivo (bandas oligoclonales o índice de IgG elevado).
---	---

<sup>a</sup>Se define como brote el reporte del paciente o la observación objetiva de eventos neurológicos agudos que se mantienen más de 24 hrs en ausencia de fiebre o infección. El brote se debe corroborar con el examen neurológico, potenciales evocados visuales o resonancia magnética.

Asimismo, se recomienda la aplicación de estos criterios a pacientes con síndrome clínico aislado (CIS por sus siglas en inglés) típico sugestivo de EM (Polman et al., 2011).

### **Fisiopatología**

Se tiene la hipótesis de que la cascada inmunológica que inicia el proceso lesional, implica la interacción entre la predisposición genética del individuo y la exposición a ciertos antígenos ambientales, lo cual lleva a la activación de células endoteliales y ruptura de la barrera hematoencefálica, migración transendotelial de células inmunológicas y migración de varias citoquinas y quimiocinas (Minagar, 2014). Por lo tanto, se ponen en marcha mecanismos que son observados típicamente durante la activación de la respuesta inmunológica humoral y adquirida. A pesar de su variada gama etiológica, la patología clásica consiste en tres aspectos: inflamación perivenosa, desmielinización y gliosis (Domínguez et al., 2012).

Inicialmente, los linfocitos o células T autoreactivos son activados en la periferia. Para lograr la activación, se requiere de la interacción de los receptores de este linfocito con un antígeno (proteína que genera anticuerpos). Los antígenos son captados por células como los macrófagos y son digeridos de forma parcial. Los restos del antígeno dentro de esta célula, a la cual se le denomina célula presentadora de antígeno, son transportados a la superficie mediante el complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Para lograr la activación del linfocito T, es necesario compartir el antígeno al linfocito T. De esta manera, las proteínas de adhesión intracelular capacitan al linfocito T para unirse a la célula presentadora de antígeno (Guyton y Hall, 2011). Una vez que se ha establecido este complejo

celular, se dará inicio a la diferenciación de linfocitos T bajo la influencia de las interleucinas (IL) IL-12, IL-4 o IL-6, obteniendo como producto final los linfocitos Th1, Th2 y Th-17 respectivamente. Estos linfocitos activados se adhieren al endotelio vascular con la finalidad de ampliar las uniones intercelulares y lograr que los neutrófilos ingresen al SNC del torrente sanguíneo por diapédesis. Especialmente el linfocito Th17, es un subgrupo de los linfocitos colaboradores que refuerzan la respuesta inmunológica en la patogenia de EM al producir interleucina-17 la cual posee propiedades causantes de encefalitis (Minagar, 2014).

Adicionalmente, un subgrupo de linfocitos T colaboradores naturales, llamados CD4 y CD25 (nTreg: linfocitos T reguladores naturales) están involucrados en la EM. Estos linfocitos tienen como finalidad mantener la tolerancia, o capacidad de inhibir la destrucción de células del propio organismo. El fracaso de los mecanismos de tolerancia llevan a la inhabilidad de detener la proliferación y expansión de linfocitos T citotóxicos. Estos linfocitos se encuentran en individuos sanos, pero en pacientes con EM estos mecanismos reguladores al parecer no son efectivos (Minagar, 2014). Por lo tanto, la respuesta inmunológica adaptativa que ha sido activada por los macrófagos continúa, siendo así el fracaso de los mecanismos de tolerancia un factor más en la expresión de esta enfermedad.

Una vez que los linfocitos autoreactivos tienen acceso al SNC a través de la barrera hematoencefálica que ha sido debilitada, se inicia una segunda cascada inmunológica. Los linfocitos T se reactivan por el efecto local de las células presentadoras de antígeno (células dendríticas y macrófagos) a través del péptido MHC II, los cuales presentan péptidos provenientes de la mielina, considerándola como un antígeno extracelular. Los linfocitos T activados generan citoquinas proinflamatorias, las cuales son capaces de destruir la mielina. Las proteínas presentadas a los linfocitos T como autoantígenos son moléculas provenientes de la proteína básica de la mielina (MBP), la glicoproteína oligodendrocítica de la mielina (MOG), la proteína proteolípida (PLP), y lípidos que contienen moléculas como sulfatos, esfingomilina y lípidos oxidados. Adicionalmente, la presencia de linfocitos T auto reactivos y sus fenotipos proinflamatorios Th1 y Th17 también

causan activación de células microgliales y macrófagos encontrados en el SNC, lo que causa las daño axonal y lesiones desmielinizantes (Minagar, 2014).

La respuesta humoral en pacientes con EM, involucra a los linfocitos B los cuales se diferencian en células plasmáticas y secretan anticuerpos que contribuyen al proceso desmielinizante en la inflamación del SNC y a su vez generan citocinas pro y antiinflamatorias (Guyton y Hall, 2011). En las lesiones desmielinizantes de los pacientes con EM, se muestran la presencia de linfocitos B, células plasmáticas y auto-anticuerpos. Las células plasmáticas diferenciadas migran desde la periferia a través de la barrera hematoencefálica que se encuentra inflamada y afectada y generan una respuesta de anticuerpos formando bandas oligoclonales encontradas en el líquido cefalorraquídeo (LCE) de los pacientes con EM (siendo este un dato importante para el diagnóstico) (Minagar, 2014).

El rol de las citocinas expresadas en las enfermedades inflamatorias incluyen a las interleucinas (IL), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ). La IL-4 es una citosina que induce la diferenciación de linfocitos T en linfocitos Th2, lo cual produce aún más IL-4. En EM, también aumenta la activación de macrófagos. La IL-6 es una citosina que induce la proliferación de linfocitos T y facilita la migración de estas células al SNC al incrementar la expresión de VCAM-1, adicionalmente induce la diferenciación de linfocitos T al TH17 lo cual secreta IL-17. Se ha reportado presencia de estas citosinas en lesiones agudas y crónicas de pacientes con EM. El IFN- $\gamma$  es una citosina que incrementa en pacientes con EM que se encuentran en un brote (Frisullo et al. 2008), mientras que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) indica correlaciones con la progresión secundaria de la enfermedad (Panithc, 1987). Ambos alteran la expresión y distribución celular de las uniones estrechas y adherencias de las proteínas e induce la expresión y secreción de quimosinas a través del endotelio, las cuales a su vez facilitan la adhesión y migración de leucocitos activos a través de la barrera hematoencefálica. Mientras que el IFN- $\gamma$ , específicamente, actúa como una citosina pro inflamatoria aumentando la expresión de células MHC, debido a que transforman a los macrófagos en células presentadoras de antígeno. Por lo tanto, debido a que el

principal impacto del TNF- $\alpha$  y el IFN- $\gamma$  en la EM es el incremento de moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1, permitiendo el paso de leucocitos al SNC, los medicamentos que se dediquen a bloquear dichas interacciones (TNF- $\alpha$  y el IFN- $\gamma$  y ICAM-1, VCAM-1) son de crucial importancia en enfermedades inflamatorias como la EM.

### **Tratamiento**

Los tratamientos farmacológicos empleados con la finalidad de contrarrestar los efectos de la enfermedad son los corticoesteroides, los modificadores de la enfermedad y los fármacos inmunosupresores. Los corticoesteroides son utilizados por su propiedad antiinflamatoria durante un brote agudo en la EMRR, acelerando su recuperación. Sin embargo, un grupo importante de pacientes con exacerbaciones agudas no responde; en otros, el beneficio no es aparente durante un mes o más después de terminar el curso de tratamiento (Ropper y Brown, 2007). El Interferón beta (IFN $\beta$ ) y copolímero I son considerados como tratamientos modificadores de la enfermedad debido a que alteran de forma moderada la evolución de la enfermedad (Ropper y Brown, 2007). Existen dos variantes de IFN $\beta$  como principio activo, los medicamentos con base a IFN $\beta$ -1a y el IFN $\beta$ -1b. Ambos tipos se obtienen mediante técnicas de ADN recombinante, la diferencia radica en que la producción de IFN $\beta$ -1b se emplean bacterias como célula hospedadora y en el IFN $\beta$ -1a se produce en células de mamífero, lo cual implica diferencias estructurales (como ausencia de azúcares en el IFN $\beta$ -1b y otras). La administración del IFN $\beta$  puede variar ya sea intramuscular o subcutánea dependiendo del producto comercial, pero su administración es cada tercer día o una vez a la semana (Zaragozá e Ibarra, 2002). Aunque el mecanismo biológico que subyace a los efectos del IFN- $\beta$  no son comprendidos en su totalidad, se han demostrado beneficios en su uso en encefalopatías autoinmunes experimentales, reducciones en lesiones reforzadas con gadolinio en RM, reducción de conteo de bandas oligoclonales en LCE, por lo que sugiera acción mediante la modulación del MHC y reducción de niveles IFN- $\gamma$  y IL-12 (Ruth y Rudick, 2005). El interferón  $\beta$ -1b reduce la la frecuencia y severidad de los brotes o recaídas así como las lesiones

observadas en estudios de imagen como la RM. Adicionalmente tiene efectos positivos en el funcionamiento cognitivo de los pacientes en tareas de procesamiento de información y memoria en comparación con los pacientes que no reciben tratamiento, incluso en periodos reducidos tras iniciar la administración del IFN- $\beta$  (Lacy et al, 2013). Los efectos secundarios de los interferones son moderados y consisten en sudoración y malestar que se inician varias horas después de la inyección y persisten hasta 14 hrs. Estos síntomas son controlados con fármacos antiinflamatorios no esteroideos y tienden a disminuir con el uso continuado de estos medicamentos. También puede haber una tendencia a estados depresivos en pacientes bajo tratamiento de interferones. Por otra parte, el copolímero I (acetato de glatirámero) se sintetizó para mimetizar la proteína básica de mielina. El acetato de glatirámero puede ser administrado en pacientes resistentes, es decir, que desarrollan anticuerpos séricos para el interferón beta (Ropper y Brown, 2007).

### **Evaluación clínica**

Los síntomas de la EM son muy variados y pueden ser consecuencia directa o indirecta de una lesión. Las lesiones son impredecibles y consecuentemente, una gran diversidad de sistemas corporales son afectados en grados múltiples entre sujetos e incluso en un mismo paciente a través de la duración de la enfermedad (Correia de Sa et al., 2011). Las lesiones tienen predilección por ciertas partes del SNC como el nervio óptico, el tronco cerebral, el cerebelo, la medula y la sustancia blanca hemisférica, específicamente áreas periventriculares, cuerpo calloso, cíngulo anterior, áreas frontotemporales y la corteza motora (Roman y Arnett, 2016). Las manifestaciones clínicas incluyen fatiga, deterioro cognoscitivo, trastornos psiquiátricos, neuritis óptica, disfunción cerebelar, disfunción del tallo cerebral, pérdida sensorial, neuralgia, alteraciones en el sistema motor, disfunción urinaria, disfunción sexual y disfunción del sistema autónomo (Minagar, 2014).

### **Síntomas iniciales**

Los síntomas iniciales que implican sospecha de EM, han recibido el nombre de Síndrome Clínico Aislado (CIS por sus siglas en inglés) son, por orden de

frecuencia, trastorno sensitivo (30%), neuritis óptica (22%), paresia (20%), diplopia (12%), vértigo (5%) y síntomas vagos como parestesias, mareo/inestabilidad o episodios de fatiga. Se estima que alrededor de un 88% de pacientes diagnosticados con CIS que muestren por lo menos una lesión en estudios de RM, desarrollarán un tipo de EM. Específicamente en la EMRR los brotes son impredecibles y pueden transcurrir varios años entre brotes. Sin embargo, se ha investigado que al cabo de 2 años el 57.3% de los pacientes presentan signos piramidales, el 55.4% dificultades visuales y 37.6% síntomas sensitivos (Mendibe, Boyero, Rodrigo y Zarranz, 2013).

### **Síntomas motores y sensitivos**

La fatiga es de las principales quejas somáticas de los pacientes con EM, usualmente es profunda y tiene impacto negativo en la calidad de vida del paciente, así como de sus cuidadores primarios. Se ha hipotetizado que este síntoma de agotamiento está asociado con la sobreproducción de citoquinas pro-inflamatorias en el SNC. En cuanto a la disfunción cerebelar, se incluyen síntomas como ataxia, dismetría, temblor de intención y disdiadocosis. Las alteraciones en la función del tallo cerebral incluyen daño a nervios de pares craneales resultando en diplopía, alteraciones en movimientos coordinados y sincronizados de los ojos hacia un estímulo diana, oftalmoplejía internuclear por lesiones al fascículo longitudinal medial. Por otro lado, las lesiones en las columnas posteriores o tractos espinotalámicos dan lugar a la interferencia de estímulos sensoriales con la presencia de cosquilleo, adormecimiento y pérdida de la sensación de vibración. Adicionalmente, los pacientes refieren neuralgia del trigémino, del nervio glosofaríngeo, dolor radicular y referido. En cuanto a los síntomas motores, se incluyen lesiones en el tracto corticoespinal que se traduce a debilidad en varios grupos musculares, rigidez (incluso espasticidad) y pesadez en las extremidades afectadas. Algunos pacientes pueden presentar hemiparesia o hemiplejía, cuadraparesia o cuádruplejía (Minagar, 2014).

Existen estudios en pacientes con EM que relacionan lesiones específicas en el SNC con síntomas clínicos. Kinecses et al. (2010) estudiaron la relación entre los

síntomas motores/sensoriales y lesiones en pacientes con EM. Los resultados muestran que las lesiones que se encuentran en el cuerno posterior de los ventrículos y en la sustancia blanca periventricular frontal correlaciona significativamente con la Escala Extendida del Estado de Discapacidad (EDSS por sus siglas en inglés) que es una escala ampliamente usada para evaluar la discapacidad en la esclerosis múltiple. La EDSS fue desarrollada por Kurtzke en 1983 para cuantificar la afectación de 8 sistemas funcionales (piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensibilidad, intestino y vejiga, visual, mental y otros) pero se condiciona mucho por la capacidad de deambulación (Domínguez et al., 2012). Por otra parte, síntomas sensoriales mostraron correlaciones significativas con lesiones en el tálamo con conexiones con la corteza parietal posterior y corteza sensorial. Por último, encontraron que los déficits en la coordinación correlacionaron con lesiones localizadas en el pedúnculo medio y sustancia blanca cerebelar derecha (Kincses et al., 2010).

### **Síntomas psiquiátricos**

Adicionalmente a las alteraciones sensoriales y motoras que se presentan en pacientes con EM se encuentran las alteraciones neuropsiquiátricas. Feinstein (2004) menciona que las afectaciones comunes en pacientes con EM son depresión mayor (50%), trastorno bipolar afectivo, euforia (25%), risa o llanto patológico (10%) y psicosis como una consecuencia inusual. Adicionalmente, otros autores han considerado el trastorno de ansiedad como posible concurrente en pacientes con o sin depresión con prevalencia de 14-41% en EM, en los que se incluyen: trastorno de pánico, obsesivo-compulsivo y ansiedad generalizada (Hoogs, 2011; Hausleiter et al. 2009; Caceres et al., 2014).

En la revisión sobre la psicopatología en EM realizada por Hausleiter et al. (2009), se reporta que la depresión es mayor en pacientes con EM que en pacientes con otra enfermedad médica o neurológica. Sin embargo, se resalta la posibilidad que ciertos síntomas somáticos característicos de la EM como la fatiga puedan dirigir a estimaciones mayores en depresión. En esta revisión, también se plantea la posibilidad que la depresión sea una respuesta reactiva ante un diagnóstico de

enfermedad crónica de curso incierto y ante la que no hay una cura. Por otro lado, se ha estudiado la relación de la depresión con procesos específicos de la enfermedad como daño en el SNC y los cambios en los parámetros inmunológicos. Haussleiter et al. (2009) mencionan que el efecto de las citocinas en el encéfalo puede ser importante en los síntomas comportamentales por la contribución al daño neuronal y oligodendroglial afectando a la transmisión serotoninérgica y noradrenérgica. Los estudios llevados a cabo en animales con la inducción de citocinas inflamatorias produce cambios en el comportamiento caracterizados por decremento en el apetito, pérdida de peso, trastornos del sueño, retardo en la actividad motora, un interés reducido en los ambientes físico y social y, pérdida de libido (Kelly et al., 2003). En personas sanas, la inducción de producción de citocinas es acompañada por estado de ánimo depresivo, ansiedad y dificultades en la memoria. De esta manera se podría sugerir que los síntomas de depresión podrían estar relacionados con el comportamiento debido a la fisiopatología en EM.

Por otra parte, en el meta-análisis realizado por Rosti-Otajärvi y Hämäläinen (2012) los autores mencionan que los cambios del comportamiento que se han estudiado en 1117 pacientes con EM, es labilidad, irritabilidad, agresión, apatía, inflexibilidad y desinhibición. Cáceres et al. (2014) mencionan que los síntomas neuropsiquiátricos reportados, y actualmente el creciente interés en sintomatología de desinhibición, son determinantes para el funcionamiento familiar y la estabilidad del cuidador primario. Específicamente en un estudio multicéntrico en Latinoamérica conformado por 110 pacientes con EMRR de Cáceres et al. (2014) se encontró que 20.9% de ellos presentaron trastornos neuropsiquiátricos que incluyeron depresión, ansiedad, euforia y desinhibición.

### **Alteraciones cognoscitivas en la EM**

Se ha estimado que entre el 40-70% de los pacientes con EM presentan alteraciones cognoscitivas (Huijbregts et al., 2006; Rogers y Panegyres, 2007; D'Orío et al., 2012). Sin embargo, Planche et al. (2016) refieren que la prevalencia de estas alteraciones podría ser mayor, ellos investigaron las deficiencias cognoscitivas en una población obtenida de la red de pacientes en Francia en la

que se incluyeron, a personas con EM atendidas en hospitales de atención primaria, secundaria y terciaria, así como por neurólogos independientes, a diferencia de otros estudios centrados únicamente en pacientes de hospitales de atención terciaria. En la muestra de 101 pacientes (41-EMRR, 37-EMSP, 23-EMPP), el 77% mostraba por lo menos un dominio cognoscitivo con funcionalidad disminuida (dos desviaciones estándar por debajo de la norma) y el 63% presentaba deficiencias cognoscitivas significativas en al menos 2 dominios cognoscitivos disminuidos. Otra aportación de este estudio fue el establecimiento de la prevalencia de deficiencias cognoscitivas entre los tipos de EM, donde el 36% de pacientes con EMRR, el 73.9% pacientes con EMPP y 86.1% pacientes con EMSP mostraron deficiencias cognoscitivas significativas. Estos datos sugieren que aunque la EMRR es la más común, como se ha reportado en estudios epidemiológicos (Zarranz, 2013), es la que presenta menores alteraciones cognoscitivas en comparación con los tipos progresivos de EM.

El curso de la enfermedad es un factor ampliamente estudiado en función de alteraciones cognoscitivas en pacientes con EM. Rogers y Panegyres (2007), mencionan que los pacientes con EMPP y EMSP demuestran mayor severidad en deterioro cognoscitivo en comparación con los pacientes con EMRR. Estos hallazgos coinciden con Huijbregts et al. (2004) quienes indican mayor prevalencia y severidad en alteraciones cognoscitivas en los subtipos progresivos a razón de mayores deficiencias en EMSP seguidos por EMPP. Una posible explicación que ofrecen los autores a estas diferencias, radica en un mayor compromiso de la sustancia blanca por formación de lesiones y patología difusa en las formas progresivas en comparación con el curso RR. En este estudio, la duración de la enfermedad no resultó ser una variable explicativa de las diferencias entre los subtipos, a diferencia de la puntuación de discapacidad medida por la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS). Las diferencias en el desempeño de pruebas neuropsicológicas de memoria de trabajo visual y auditiva (SDMT y PASAT) entre pacientes con EMRR y aquellos con curso progresivo de la enfermedad, disminuyen al controlar el nivel de discapacidad de la EDSS. A su vez, en el estudio se controlaron estadísticamente la edad del paciente, la duración de

la enfermedad y la puntuación en la EDSS, obteniendo que las deficiencias en memoria de los cursos progresivos de la enfermedad se mantienen, y continúan las diferencias de menor rendimiento en EMRR comparando con EMPP en fluidez fonológica y semántica.

Otro estudio realizado por este grupo (Huijbregts et al., 2006) refiere que la variedad y el contraste en el resultado de las deficiencias cognitivas en pacientes con EM sugiere que no hay un déficit central que explique las deficiencias cognitivas. Los autores proponen dos procesos como deficiencia central, la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo. Esta suposición está basada en que se han observado deficiencias cognitivas en pacientes con EM en tareas que no dependen de la velocidad de procesamiento para su correcta ejecución. Por una parte, la velocidad de procesamiento podría ser el déficit central en la EMPP, mientras que la memoria de trabajo sea el déficit central en la EMRR y se propone que en la EMSP la deficiencia en ambos procesos como centrales en el perfil cognoscitivo. La hipótesis presentada por los autores hace referencia a los procesos fisiopatológicos de los subtipos de la EM. En la EMRR y en la EMSP la presencia de lesiones focales múltiples y de inflamación ha sido asociada con la pérdida axonal considerada como responsable de los déficits clínicos irreversibles. En la EMPP la pérdida axonal y la discapacidad progresiva ocurre en ausencia de lesiones inflamatorias nuevas. Es así como se ha hipotetizado que la atrofia en la EMPP podría representar una axonopatía mayormente difusa y global, reflejándose en daño neuronal en sustancia blanca de apariencia normal (SBAN) y en sustancia gris. El perfil cognoscitivo de las funciones afectadas por cada tipo de EM que se realiza en el estudio de Planche et al. (2016) coincide, en que la principal función alterada es la velocidad de procesamiento, independientemente del tipo de EM. Adicionalmente a la velocidad de procesamiento, en la EMSP se encontraron mayores deficiencias en la construcción y memoria visoespacial; mientras que la EMPP presentó deficiencias en funciones ejecutivas seguidas por la memoria visoespacial. En la EMRR encontraron menores alteraciones en memoria visoespacial, funciones ejecutivas y construcciónn viso-espacial, en comparación con los grupos progresivos (Planche et al., 2016).

En la literatura se reporta que los síntomas cognitivos se encuentran presentes en todas las etapas de la enfermedad así como en todos los tipos, incrementando su severidad con el transcurso del tiempo (Feinstein et al., 2013). En el estudio de Kujala, Portin y Ruttianern (1997) se comparó a un grupo de pacientes con EM con deterioro cognitivo y un grupo con habilidades cognitivas conservadas a lo largo de 3 años. El desempeño del grupo con deterioro (1RRMS, 13 PPMS, 8 SPMS) progresaron durante el periodo de seguimiento. En contraste, los pacientes que inicialmente tenían un desempeño cognitivo preservado y una puntuación en la EDSS similar al grupo con desempeño disminuido mantenían estabilidad a lo largo del tiempo. Sin embargo, se reportó una relación entre la puntuación de la EDSS y algunas pruebas como diseño con cubos, fluidez semántica, memoria de trabajo (SDMT) y tareas de memoria. El resto de las habilidades cognitivas evaluadas por la *Mild Deterioration Battery* (Kujala et al., 1997) no se relacionan con el nivel de discapacidad medido por la EDSS.

También se ha relacionado el número de lesiones (obtenidas a través de imagen) con el deterioro cognoscitivo en pacientes con EM. En una revisión realizada por Filipi et al. (2010), se menciona que solo se ha encontrado una relación entre imágenes de resonancia magnética en T2 con la carga total de las lesiones o en sitios específicos en la sustancia blanca con el rendimiento en pruebas neuropsicológicas. Otra consideración que realizan los autores es que el decremento en el volumen cerebral (atrofia) correlaciona fuertemente con la disfunción cognoscitiva asociada a la EM.

Los estudios realizados con pacientes con síndrome clínico aislado (SCA) han aportado información sobre los sitios específicos de lesiones relacionados con el rendimiento en pruebas neuropsicológicas. Reuter et al. (2011) señalan que en una muestra de 97 pacientes con SCA, se asoció inversamente el desempeño en tareas de aprendizaje verbal con la presencia de lesiones en el área de Broca, el lóbulo frontal derecho y el esplenio mientras que el aprendizaje espacial se relaciona inversamente con lesiones profundas en la sustancia blanca. Los investigadores reportan que en este estudio no se encontraron asociaciones entre la localización

de las lesiones y el rendimiento en atención y funciones ejecutivas. Por otro lado, Kincses et al. (2010), encontraron que el bajo rendimiento en fluencia verbal de pacientes correlacionaba con lesiones localizadas en fascículo longitudinal superior del lóbulo parietal derecho; mientras que el recuerdo espacial correlacionaba con lesiones ubicadas en la amígdala, y en lóbulos frontal y parietal derecho. Estos estudios muestran la implicación de varias áreas y redes en la realización de tareas medidas a través de pruebas neuropsicológicas en relación con una lesión en pacientes con EM.

Por otro lado, el estudio del deterioro en la sustancia gris ha cobrado relevancia en los últimos años, e incluso se propone que precede al daño en la sustancia blanca (Fisher et al., 2008). Por ejemplo, Morgen et al. (2005), mencionan que la fisiopatología de la sustancia gris en pacientes con EM, es un sustrato importante de las deficiencias cognoscitivas e incluso tiene más relación que los cambios asociados en la sustancia blanca. A través de los resultados de su estudio, confirman que las habilidades cognoscitivas disminuidas en pacientes con EMRR se correlacionan con volumen reducido de la sustancia gris en regiones corticales pertinentes a los requerimientos de las tareas y que los pacientes con menor rendimiento mostraron mayor pérdida de volumen cortical en áreas frontales, temporales y parietales.

Una de las dimensiones cognitivas comúnmente afectadas en pacientes con EMRR es el funcionamiento ejecutivo (Huijbregts et al., 2006; Chiaravalloti y DeLuca, 2008;Caceres et al., 2014; Planche et al., 2016). El funcionamiento ejecutivo (FE) hace referencia a habilidades cognitivas necesarias para el comportamiento orientado a metas y para la adaptación a los cambios o demandas del medio ambiente. Por lo tanto, las funciones ejecutivas son intrínsecas a la habilidad de responder adaptativamente a una situación novedosa y a su vez son la base para diversas habilidades cognitivas, emocionales y sociales (Lezak, et al 2012). A continuación se describe brevemente este término así como algunos modelos teóricos y métodos de evaluación de las FFEE.

## **Funciones Ejecutivas**

El término se ha utilizado para hacer referencia a una diversidad de procesos cognitivos de alto nivel como planeación, memoria de trabajo, atención, inhibición, auto-monitoreo, auto-regulación e iniciación relacionado principalmente (pero no exclusivamente) con las regiones prefrontales de los lóbulos frontales (Goldstein, Naglieri, Priniciotta y Otero, 2014). Sin embargo, el concepto sigue careciendo de una definición formal y el debate continúa en cuanto a su configuración (unitaria vs. diversa), su naturaleza (biológica o teórica) y su composición (cuáles y cuantos son sus componentes subyacentes) (García-Barrera, Kamphaus y Bandalos, 2011).

### **Definición**

La función ejecutiva es el resultado de un conjunto de funciones o procesos interrelacionados, los cuales son responsables de un comportamiento dirigido a metas u orientadas hacia el futuro, y ha sido referido como el 'conductor' que controla, organiza y dirige la actividad cognitiva, las respuestas emocionales y el comportamiento. Los elementos clave de la función ejecutiva incluyen a) anticipación y despliegue de la atención, b) control de impulsos y auto-regulación, c) iniciación de actividades, d) memoria de trabajo, e) flexibilidad mental y uso de retroalimentación del medio ambiente, f) planeación y organización y g) selección de estrategias eficientes para la resolución de problemas (Anderson, 2008). De acuerdo a Gioia, Isquith, Guy y Kenworthy (2000) la función ejecutiva no es exclusiva de un proceso cognitivo, sino es caracterizado por respuestas emocionales y acciones comportamentales. Por lo tanto se propone una dicotomía del constructo en: a) procesos "cálidos", haciendo referencia a procesos afectivos que son requeridos cuando una situación es significativa e implica la regulación del afecto o motivación y b) procesos "fríos", que intervienen durante situaciones abstractas y descontextualizadas (Zelazo, Qu y Muller, 2004).

En la revisión de Jurado y Roselli (2007), se concluye que:

En un medio ambiente constantemente cambiante, las habilidades ejecutivas nos permiten cambiar el set mental con rapidez y adaptarnos a diversas situaciones mientras que al mismo tiempo, se inhiben

comportamientos inapropiados. De esta manera nos permiten crear un plan, iniciar su ejecución y perseverar en la tarea hasta que su terminación. Las funciones ejecutivas median la habilidad para organizar los pensamientos en dirección a una meta y por lo tanto es esencial en actividades académicas, laborales y de la vida diaria (pg. 214).

### **Modelos teóricos**

Se han propuesto diversos modelos sobre las funciones ejecutivas pero ninguno ha sido aceptado de manera unánime debido a que los supuestos en los que se basan son distintos entre sí. A continuación se realiza una revisión de los modelos representativos en la teoría de funciones ejecutivas.

### **Ejecutivo Central**

El modelo de memoria de trabajo de Baddeley (2000) fue elaborado con la finalidad de reemplazar el concepto unitario de memoria a corto plazo (Anderson, 2008). De acuerdo a este modelo, la memoria de trabajo consiste en un sistema atencional de capacidad limitada, el ejecutivo central, y dos sistemas esclavos: el lazo fonológico y la agenda viso-espacial. Las funciones del ejecutivo central incluyen: atención selectiva, coordinación de dos o más actividades concurrentes, cambio atencional, y recuperación de información de la memoria de largo plazo. Siendo así que la función del lazo fonológico es mantener temporalmente y manipular la información discursiva mientras que la agenda viso-espacial mantiene y manipula la información visual. Recientemente se ha agregado el almacén episódico, que es controlado por el ejecutivo central, provee de un espacio temporal de trabajo con capacidad limitada capaz de integrar información de los sistemas esclavos y la memoria a largo plazo con la finalidad de crear un evento episódico o representación unitaria (Baddeley, 2000). En este modelo, el ejecutivo central tiene cuatro funciones principales: 1) Atender información selectivamente mientras se ignora información irrelevante y distractores. Deficiencias en la atención selectiva resultan en incapacidad para atender estímulos diana y mantener un comportamiento dirigido a meta debido a que las acciones se encuentran influenciadas por distractores externos o internos. 2) El ejecutivo central permite llevar a cabo tareas de manera

simultánea al coordinar efectivamente los recursos de la memoria de trabajo. 3) Capacidad de cambiar la atención y set de respuesta dentro de una tarea o situación que requiere flexibilidad cognitiva. Esta función es importante para anteponerse a las respuestas habituales y estereotipadas predominantes, mientras que su alteración resultará en un rendimiento o desempeño rígido. 4) Selección de activación temporal de las representaciones almacenadas en la memoria a largo plazo, que permite responder a las demandas del medio ambiente.

### **Modelo de auto-regulación**

La auto-regulación es un elemento relevante en el funcionamiento ejecutivo y un componente principal propuesto por el modelo de Barkley (1997). La auto-regulación o auto-control, es definida como cualquier respuesta o cadena de respuestas del individuo que altera la probabilidad de que ocurra una respuesta que normalmente sigue a un evento, y que además altera a largo plazo la probabilidad de sus consecuencias asociadas. Por lo tanto, las funciones ejecutivas hacen referencia a aquellas acciones auto-dirigidas del individuo que usa para autorregularse (Servera-Barceló, 2005). Por medio de esta definición sobre auto-regulación, se incorporan la mayoría de los componentes clave de la función ejecutiva incluyendo comportamiento dirigido a metas, desarrollo de planes para lograr metas, uso del discurso auto-dirigido (privado), reglas, planes y control de impulsos (Anderson, 2008). Barkley menciona que la inhibición conductual es multidimensional y provee un periodo de tiempo necesario para que ocurran el proceso ejecutivo. Los procesos necesarios para la inhibición conductual propuestos por Barkley son: 1) Inhibición de una respuesta preponderante, cuya respuesta ha sido previamente asociada con reforzamiento inmediato. 2) Detener patrones de respuesta habituales y permitir una demora en la toma de decisión. 3) Control de interferencia o capacidad para proteger el período de demora y las repuestas auto-dirigidas que acontecen en él de las interrupciones que derivan de eventos y respuestas competitivas (Servera-Barceló, 2005). Adicionalmente la inhibición conductual influye en el sistema motor. Por lo tanto, una deficiencia en la inhibición resultará en un funcionamiento ejecutivo y motor deficiente. La diferencia

entre el modelo de Barkley y otros modelos sobre funciones ejecutivas es la consideración jerárquica de la inhibición conductual sobre los procesos ejecutivos. Los procesos ejecutivos establecidos por Barkley (1997) son:

1. Memoria de trabajo: involucra la capacidad de hacer referencia a la situación presente, eventos previos y la retención de esta información con la finalidad de generar y mantener orientadas a la consecución de un objetivo.
2. Autocontrol de la activación, la motivación y el afecto: para lograr la consecución de un objetivo, una adecuada regulación emocional permite la formulación apropiada de metas, generación de sets de respuesta y llevar a cabo una conducta orientada a la consecución de objetivos.
3. Internalización del habla: como método de reflexión, descripción de eventos y emociones, monitoreo y medio de formación de reglas y planes. Por lo tanto la internalización del habla puede ayudar a guiar la resolución de problemas y en conjunción con la memoria de trabajo, puede contribuir a un razonamiento moral e influenciar de manera significativa el auto-control.
4. Reconstitución: implica el análisis de los componentes de un comportamiento o situación y posteriormente la modificación o re-ordenación del constructo en una nueva aproximación o set de respuestas (síntesis). Este proceso habilita un set más complejo y novedoso de respuestas.

En conjunto, comparten el propósito de internalizar conductas para anticipar cambios en el futuro y, de este modo, maximizar a largo plazo los beneficios del individuo (Servera-Barceló, 2005). Este modelo fue desarrollado esencialmente para explicar las deficiencias cognoscitivas y conductuales asociadas con el Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) y la validación de este modelo principalmente involucra esta población, sin embargo es posible que este modelo pueda ser aplicable en otras poblaciones que exhiban dificultades en las funciones ejecutivas. Adicionalmente, el grado de dependencia de la inhibición

conductual en cada dominio ejecutivo y la organización jerárquica sigue siendo un tema de discusión en este modelo (Anderson, 2008).

### **Correlaciones neuro-anatómicas**

Estudios de imagen estructural han aportado evidencia sobre regiones prefrontales y parietales (Tamnes et al., 2010; Jacobs, Harvery y Anderson, 2011; Raposo, Mendes y Marques, 2012), así como circuitos que incluyen áreas subcorticales y vías talámicas (Lewis et al. 2004; Monchi et al. 2006; Kassubek et al. 2005), involucradas en las funciones ejecutivas, contrario a lo que se sostenía previamente con relación a la ubicación neuro-anatómica restringida a los lóbulos frontales.

### **Corteza prefrontal**

Existen algunos aspectos que sugieren que la corteza prefrontal es responsable de mediar las funciones ejecutivas: 1) está conectada con más áreas cerebrales que cualquier otra región cortical; 2) es metamodal, recibiendo inputs únicamente de áreas de asociación heteromodal. Por lo tanto, la información ha sido procesada por niveles básicos; 3) es el principal blanco neocortical de la información que ha sido procesado en circuitos límbicos; 4) es la única región cortical capaz de integrar información motivacional, mnésica, emocional somatosensorial y sensorial en una acción unificada y dirigida a la consecución de una meta. Adicionalmente, la corteza prefrontal tiene la característica de modificar la información que ha sido recibida promedio de sus conexiones bilaterales a diferentes estructuras (circuitos de núcleos basales-talamocorticales, aferentes en corteza de asociación parietal, temporal, occipital, circuitos límbicos, núcleos de aminas biogénicas y neuronas colinérgicas en los núcleos basales de Meynert) (Royall et al, 2002).

### **Circuitos núcleos basales – talamocorticales**

Estos circuitos están conformados por proyecciones de áreas corticales prefrontales a blancos del tálamo y otros núcleos basales específicos (caudado, putamen, núcleo pálido y acumbens) consistentes con control comportamental o control cognoscitivo. Los comportamientos que corresponden a cada circuito pueden ser reproducidos por medio de lesiones a lo largo de su trayectoria, por lo tanto una

lesión frontal cortical es suficiente pero no la causa necesaria de la alteración del funcionamiento ejecutivo. Sin embargo, las lesiones en áreas corticales son hasta cierto punto discretas, mientras que lesiones subcorticales son capaces de afectar múltiples circuitos de manera simultánea (Royall et al, 2002).

Se han descrito tres circuitos núcleo basales - talamocorticales principales: prefrontal dorsolateral, orbitofrontal lateral y el cíngulo anterior. Las lesiones al primer circuito resultan en alteraciones en funciones cognitivas incluyendo planeación, secuenciación, memoria de trabajo, metacognición y flexibilidad cognitiva. El circuito orbitofrontal parece estar involucrado en la iniciación de conductas sociales y autodirigidas así como la inhibición de respuestas comportamentales inadecuadas. Por último, el circuito cíngulo anterior se ha asociado con el monitoreo del comportamiento y corrección de errores (Royall et al., 2002).

Adicionalmente, el substrato neuroanatómico de las funciones ejecutivas se ha estudiado a través de técnicas de imagen como la Resonancia Magnética (RM) estructural, Resonancia Magnética funcional (RMf) y Tomografía por Emisión de Positrones (TEP). Las tareas que requieren de memoria de trabajo como *n*-back han sido asociadas con actividad cerebral en la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza frontal inferior, el cíngulo anterior y áreas cerebrales posteriores como la corteza parietal. La versión con letras se asocia con activación izquierda mientras que la versión espacial o de objetos se ha asociado con regiones del hemisferio cerebral derecho. El cambio de tarea rápido y efectivo entre estímulos del medio ambiente o *shifting* depende de áreas prefrontales, parietales así como áreas subcorticales. Por último, el proceso de inhibición involucra regiones del cíngulo, áreas prefrontales, parietales y temporales (Collette, Hogge, Salmon, Van der Linden, 2006). Por lo tanto, las funciones relacionadas con cada uno de los circuitos no son exclusivas de cada función descrita.

### **Funciones ejecutivas en pacientes con EMRR**

Se han llevado a cabo estudios de la evaluación del rendimiento de pacientes con EMRR en pruebas neuropsicológicas y la asociación con lesiones corticales y en

sustancia blanca por medio de estudios de imagen. Roman y Arnett (2016) realizaron una revisión en donde refieren que los pacientes con EM puntúan una desviación estándar o más por debajo en comparación con los controles en tareas que evalúan el funcionamiento ejecutivo entre las que se encuentran fluencia verbal, sucesión número/letra, inhibición color-palabra, y fluencia fonológica. Usando la prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST) y el Test de Clasificación de Cartas de California (CCST) encontraron menores puntuaciones en pacientes con EMRR en comparación con el grupo control en pruebas relacionadas con cambios de tarea o *shifting*, planeación y resolución de problemas. De igual manera, los pacientes con EM mostraron deficiencias en memoria de trabajo.

Rao, Leo, Haughton, Aubin-Fauber y Bernardin (1989) establecen que el área total de la lesión es un buen predictor del bajo rendimiento en pruebas de funcionamiento ejecutivo como el Stroop, WCST y fluencia semántica. Recientemente, Roman y Arnett (2016) reportaron la correlación entre el rendimiento deficitario en la Batería Neuropsicológica Breve Repetible (BRB-N) y el Paced Auditory Serial Addition test (PASAT) con el volumen total de las lesiones escleróticas en áreas frontales, parietales y temporales, siendo los pacientes con incremento en el volumen total de la lesión quienes empeoran a su vez en el rendimiento de estas pruebas. Basso et al. (2008) plantean que las lesiones en áreas frontales en la EM, resultan en cambios significativos de conducta y personalidad. Los autores resaltan la posibilidad que los cambios en el comportamiento característicos en pacientes con EM son comúnmente asociadas a lesiones frontales y pueden corresponder a síntomas de disfunción ejecutiva incluyendo apatía, control de impulsos deficiente y deficiencias en planificación y razonamiento. Adicionalmente, incrementan la morbilidad de los pacientes y está asociado con actividades de la vida diaria disminuidas con consecuencias funcionales como baja tasa de empleabilidad. Al respecto, Goverover et al. (2005) refieren que los pacientes con EM que presentan mayor disfunción ejecutiva tienen menor consciencia de los problemas y cambios del comportamiento.

El funcionamiento ejecutivo también se ha estudiado en relación con los síntomas neuropsiquiátricos más comunes en EM. Julian y Arnett (2009), indican que altos niveles de ansiedad independientemente de síntomas depresivos, predicen el bajo rendimiento en pruebas neuropsicológicas de funcionamiento ejecutivo. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal y estos resultados pueden ser explicados en ambas direcciones, siendo altos niveles de ansiedad que impidan el funcionamiento ejecutivo como una relación inversa en que el bajo rendimiento ejecutivo sea causante de estados de ansiedad elevado. En cuanto a la depresión, Phillips et al. (2014) indican que está asociada con dificultades en la regulación emocional implicando y prediciendo menor calidad de vida en pacientes con EM, independientemente de problemas con funcionamiento ejecutivo.

Por su parte, Smith et al. (2009) proponen que la disfunción ejecutiva en pacientes con EM puede conducir a consecuencias en el comportamiento en formas de impulsividad y desinhibición dada a una incapacidad para suprimir los impulsos. En la investigación realizada por estos autores, se realiza un análisis entre la desinhibición mostrada en una tarea de tipo Go/NoGo y redes funcionales a través de RMf. Los resultados muestran que los pacientes con EM tienen errores de comisión mientras que en las imágenes se observa mayor activación que en los controles en el giro fusiforme, el giro del cíngulo, el cerebelo y el putamen pero menor actividad en el giro supramarginal comparado con el grupo control. Estos resultados sugieren que en comparación con los controles, los pacientes muestran compensación neural ante la respuesta de inhibición.

### **Impulsividad**

La impulsividad es un concepto cuya definición, características y número de dimensiones que la componen ha sido tema de discusión por diversos autores. Pinal-Fernández y Pérez-Bravo (2003) menciona que en un intento de integración de constructos teóricos variados, la impulsividad puede ser considerada como la tendencia a responder rápidamente y sin reflexión previa. Bajo esta premisa, los individuos impulsivos tienen dificultades en restringir su propio comportamiento lo que puede expresarse en distintas y variadas conductas. Esta distinción es

observada en la propuesta de Eynseck (1993) al distinguir entre la impulsividad y el atrevimiento/audacia (*ventrusomeness*). La diferencia estriba en que un comportamiento impulsivo implica no reconocer el peligro o las consecuencias mientras que el atrevimiento/audacia considera las posibilidades y aún así se lleva a cabo la conducta ahora considerada riesgosa. El autor menciona que ambos rasgos podrían ser catalogados como impulsivos pero son independientes y representan comportamiento distintos.

Por lo tanto, no hay un comportamiento único de impulsividad, sino variedades de comportamientos impulsivos con un punto poligénico de influencias (Evendeen, 1999). Adicionalmente, cada forma de comportamiento impulsivo podría involucrar diferentes mecanismos biológicos dificultando así la búsqueda de un sustrato neuro-anatómico de la impulsividad.

### **Modelos teóricos**

Diversos autores han propuesto modelos con la finalidad de elucidar el concepto de impulsividad y las dimensiones que han de ser consideradas para su estudio o evaluación.

Por una parte, se ha definido y estudiado la impulsividad como rasgos o características de la personalidad con implicaciones psiquiátricas como el trastorno de personalidad antisocial, trastorno de personalidad limítrofe, abuso de sustancias y TDAH (Pinal-Fernández y Pérez-Bravo, 2003). Buss y Plomin (1975) definen a la impulsividad como la tendencia a responder rápidamente en lugar de inhibir una respuesta. Asumen dos componentes principales: 1) resistir o ceder a impulsos o estados motivaciones y 2) responder inmediatamente y de manera precipitada a estímulos en lugar de esperar y planificar antes de realizar algún movimiento. Por su parte, Dickman (1990) propuso la impulsividad disfuncional, definida como la tendencia de actuar con menor premeditación en comparación con la mayoría de la población. De manera contraria, la impulsividad funcional es la tendencia a actuar con menor premeditación cuando la situación es óptima. Por lo tanto, no todo el comportamiento impulsivo es desventajoso. Posteriormente el autor realiza una separación entre los tipos de impulsividad disfuncional. La primera propuesta se

basa en la distribución de la atención, siendo que un foco atencional deficiente conduce a impulsividad. La segunda propuesta la denomina como desinhibición o un fallo en detener respuestas que a menudo conducen a una omisión de recompensa (Dickman 1993).

Otra aproximación hacia la impulsividad está asociada con los aspectos neurocognitivos, vinculándola con funciones prefrontales. Nigg (2000) propone el término de inhibición ejecutiva para referirse al mecanismo cognitivo involucrado en el control de interferencia, inhibición cognitiva y conductual, siendo la desinhibición el mal funcionamiento del constructo propuesto. Más recientemente, Vigil-Colet (2008) mencionan que la impulsividad se ha relacionado con déficits en el control inhibitorio, siendo las personas con altos puntajes en cuestionarios de impulsividad los que tienen mayor dificultad en la inhibición de respuestas. Los estudios sobre la impulsividad se han realizado en una diversidad de poblaciones ya sea en condiciones clínicas o en personas sanas para evaluar las dimensiones que se han utilizado para definir este constructo.

Perales et al. (2009) en una población neurológicamente sana, establecen que existe independencia entre la impulsividad cognitiva y la impulsividad motriz, proponiendo su posible independencia. En este estudio se compararon dos grupos de mujeres sanas, uno de ellos conformado por participantes con rasgos altos de impulsividad y el segundo con rasgos bajos. Se encontró una diferencia significativa en medidas de impulsividad motriz entre ambos grupos, mientras que en las medidas de impulsividad cognitiva (impulsividad reflexiva, autorregulación y toma de decisiones) no difirieron entre sí. Desde el punto de vista de los autores, ambos tipos de impulsividad son separables pero no quiere decir que estos resultados sea generalizables a poblaciones con comportamiento impulsivo con o sin síntomas de comportamiento desadaptativo.

Por último, debido a la gran variedad de formas de abordar la impulsividad, algunos autores, han optado por establecer categorías a partir de análisis factoriales de las dimensiones que la componen. En este sentido, Patton, Barrat y Stanford (Patton et al., 1995) consideran a la impulsividad como un constructo multidimensional conformado por tres factores: impulsividad atencional, impulsividad motora e

impulsividad no planeada. La impulsividad atencional es definida como la incapacidad para mantener la atención y concentración mientras que la impulsividad motora se refiere a actuar sin pensar y la impulsividad no planeada implica una falta de visión para el futuro.

### **Evaluación**

La evaluación de la impulsividad, por ser un constructo con gran cantidad de definiciones existentes, implica poco consenso en cuanto a qué instrumento debe utilizarse. De acuerdo a Loyola-Alvarez (2011), los diversos instrumentos se pueden clasificar en dos tipos: comportamentales, que evalúan por medio de tareas que el participante tiene que realizar, y los de auto-reporte que acceden a la auto-percepción de las personas sobre su comportamiento. La Escala de Impulsividad de Barrat (BIS-11) es uno de los instrumentos más utilizados. Los autores parten de la premisa que la impulsividad incluye componentes cognoscitivos y motores, por lo tanto su modelo incluye reactivos que evalúen aspectos tanto cognitivos como comportamentales. Esta escala está diseñada para evaluar el comportamiento del constructo de la impulsividad como característica de la personalidad, en base a cuatro perspectivas: modelo médico, psicológico, conductual y social. Se postulan tres factores de segundo orden denominados impulsividad cognitiva, impulsividad motora e impulsividad no planeada. Adicionalmente, se ha demostrado que correlaciona con otras escalas de impulsividad como la escala de impulsividad de Thorndike (.70, N=114), la subescala de expresión de impulsos en el inventario de personalidad Omnibus (.50, N=156), la subescala de desinhibición de la escala de Zuckerman (.47, N=42), y la escala E Eynsenk E (.68, N212), entre otras (Pinal-Fernández y Pérez-Bravo, 2003).

### **Impulsividad y funciones ejecutivas**

Existen pocos estudios que analicen la relación entre impulsividad y alteraciones de funcionamiento ejecutivo. Colucci et al. (2015) analizaron la relación entre la escala de impulsividad BIS-11 y dos tareas de funcionamiento ejecutivo (WCST y Continuous Performance Test-11, CPT) en pacientes con enfermedad de Parkinson

con síntomas de depresión y ansiedad. Sus resultados sugieren que tanto la depresión como la ansiedad están altamente relacionadas con impulsividad pero la presencia de estos dos síntomas no implica deficiencias en las funciones ejecutivas evaluadas.

Por otra parte, Dolan y Anderson (2002) examinaron la relación entre la impulsividad y agresión con rendimiento ejecutivo y memoria en delincuentes con trastorno de la personalidad. Sus resultados apoyan la teoría de que pacientes con altos rasgos de impulsividad y agresividad, presentan déficits ejecutivos en comparación con controles sanos y pacientes con bajos rasgos de impulsividad. En este estudio en particular, los autores resaltan un déficit en habilidades ejecutivas en algunas pero no en todas las pruebas ejecutivas realizadas en delincuentes con trastorno de personalidad. En cuanto a pacientes con EM, no se ha encontrado en la literatura estudios que analicen ambas variables.

### **Justificación**

Recientemente hay un especial interés en estudiar las deficiencias cognoscitivas en pacientes con EM, debido a que esta enfermedad afecta a personas en edad laboral, y a que estas deficiencias afectan tanto la calidad de vida del paciente como de las personas que se encuentran a su alrededor. Específicamente, el funcionamiento ejecutivo es uno de los procesos afectados en los pacientes con EM y está asociado con disminución de las actividades de la vida diaria con consecuencias funcionales como baja tasa de empleabilidad. Adicionalmente, se plantean cambios significativos de conducta y personalidad en pacientes con alteraciones en las funciones ejecutivas relacionadas con lesiones desmielinizantes de las áreas frontales. Incluso, la alteración en la inhibición es quizá uno de los aspectos que se presentan alterados con mayor frecuencia en estos pacientes (Cortez et al., 2013). Hasta ahora, se han documentado las deficiencias en el desempeño de funciones ejecutivas en pacientes con EMRR y se han sugerido cambios comportamentales y sintomatología de desinhibición, sin embargo, no se han encontrado estudios que relacionen la impulsividad con funcionamiento ejecutivo.

## **Pregunta de investigación**

¿Los pacientes con EMRR presentarán deficiencias significativas en impulsividad y en el funcionamiento ejecutivo en comparación con un grupo control y habrá una correlación entre ambos procesos?

## **Objetivo**

Evaluar si los pacientes con EMRR presentan deficiencias en el funcionamiento ejecutivo y en impulsividad en comparación con un grupo control.

Objetivos específicos:

1. Comparar la ejecución en pruebas de funciones ejecutivas e impulsividad entre pacientes con EMRR y participantes control.
2. Evaluar si existe una relación entre las puntuaciones de impulsividad y las puntuaciones en el funcionamiento ejecutivo en pacientes con EMRR.

## **Hipótesis**

Los pacientes con EMRR presentarán menor rendimiento en funciones ejecutivas e impulsividad (cognitiva, motora e improvisada) comparados con un grupo control.

Habrà una correlación entre los puntajes de impulsividad y de funcionamiento ejecutivo en pacientes con EMRR.

## **Método**

### **Participantes**

La muestra se conformó por 11 pacientes (7 mujeres y 4 hombres) del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velazco Suárez, con diagnóstico confirmado de EMRR, de edades entre 32 y 50 años de edad, que cumplieron con los criterios de inclusión. El grupo control estuvo conformado por 11 sujetos sanos pareados por edad y escolaridad con el grupo de pacientes c.

Todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes con EMRR

- a) Tener diagnóstico de EMRR, de acuerdo a los criterios de McDonald, con un mínimo de un año a la fecha.

- b) Edad entre 25 y 60 años.
- c) Estar en etapa de remisión al menos un mes
- d) No presentar depresión de acuerdo a el Patient Health Questionnaire (PHQ-9) (Baader et al., 2012).

Participantes control:

- a) Adultos sanos con un rango de edad entre 25-60 años y con similares años de escolaridad que los pacientes con EMRR.
- b) No presentar depresión.

### **Criterios de exclusión**

- a) Pacientes que no acepten participar o retiren su consentimiento informado.
- b) Pacientes bajo tratamiento de esteroides durante los 30 días previos al estudio.
- c) Historial de abuso de alcohol u otras sustancias psicotrópicas.
- d) Historia personal de enfermedad del sistema nervioso central (adicional a la EM) causando posibles déficits neuropsicológicos (evento cerebrovascular, epilepsia, tumor cerebral, traumatismo craneal severo).
- e) Síntomas de depresión mayor.
- f) Estar consumiendo medicamentos psiquiátricos o cualquier otro que altere mínimamente el rendimiento cognitivo (excepto interferones).
- g) Historia de consumo de medicamentos para el dolor crónico.
- h) Presencia de déficits sensoriales graves (pérdida de visión y / o audición) que podrían haber afectado la ejecución de las pruebas cognitivas.
- i) Presencia de graves déficits motores en los miembros superiores, que impidan la ejecución de las pruebas.

### **Criterios de eliminación**

- a) Que durante la evaluación presentara síntomas de fatiga tales que les impidieran continuar con la evaluación.
- b) Que durante las sesiones de evaluación presenten un brote.

## Instrumentos

### Pruebas de tamizaje:

1. Mini Examen del Estado Mental -Mini-Mental State Examination (Folstein, Folstein, McHugh, 1975). Prueba de screening que se administra en 5-10 minutos el cual evalúa el funcionamiento cognitivo y es sensible al deterioro del mismo. Examina cinco grandes áreas de funcionamiento mental: orientación, retención, atención y cálculo, memoria y lenguaje. Se utiliza comúnmente en clínica, encuestas comunitarias y estudios epidemiológicos. Consta de 30 ítems, asignando un punto por cada respuesta correcta indicando daño cognitivo severo (0-10), moderado (11-20) y medio (21-26) o funcionamiento normal (27-30) (Tombaugh, McDowell, Kristjansson y Hubley, 1996).
2. Patient Health Questionnaire (PHQ-9). Prueba breve que consta de 9 ítems el cual evalúa la presencia de trastorno depresivo mayor basándose en los criterios del manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-R). Diferencia entre otros síntomas depresivos, síntomas depresivos positivos y síntomas depresivos negativos (Baader, Molina, Venezian, Rojas, Farías, Fierro-Freixenet, Backenstrass y Mundt, 2012). Cada uno de los ítems se califica según una escala tipo que oscila entre 0 y 4 y la puntuación total pueden ir desde 0 a 27. Con las puntuaciones se pueden obtener niveles de gravedad: mínima (1-4 puntos), moderada (5-9 puntos), moderada-grave (10-14 puntos) y grave (15-19 puntos) (Titov, Dear, McMillan, Anderson, Zou y Sunderland, 2011).

### Evaluación de impulsividad y funciones ejecutivas

1. Escala de Impulsividad de Barratt (BIS-11) (Barratt, 1985). Consta de 30 oraciones, agrupadas en tres subescalas: Impulsividad Cognitiva: (8 ítems) 4, 7, 10, 13, 16, 19, 24 y 27; Impulsividad Motora: (10 ítems) 2, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 23, 26 y 29; Impulsividad improvisada: (12 ítems) 1, 3, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 25, 28 y 30. Cada una de las preguntas tiene 4 posibles respuestas (raramente o nunca, ocasionalmente, a menudo y

siempre o casi siempre) que puntúan como 0-1-3-4, salvo los ítems 1, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 17, 19, 22 y 23) que lo hacen al revés (4-3-1-0). La puntuación total es la suma de todos los ítems y las de las subescalas la suma de los correspondientes a cada una de ellas. Posee mayor valor la puntuación total que las de las subescalas pero actualmente no se han encontrado puntos de corte en población mexicana. Este cuestionario fue contestado por cada uno de los pacientes con EMRR, cada uno de los participantes del grupo control y un familiar cercano.

2. Dysexecutive Questionnaire (DEX). Cuestionario de 20 ítems suplementario a la batería BADS (Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome), utilizado para medir los cambios comportamentales derivados de disfunción ejecutiva. Los 20 ítems evalúan: problemas en el pensamiento abstracto, impulsividad, fabulación, problemas de planificación, euforia, problemas de secuenciación temporal, falta de *insight*, apatía, desinhibición, dificultades en el control de los impulsos, respuestas afectivas superficiales, agresión, falta de interés, perseveración, inquietud, falta de habilidad para inhibir respuestas, disociación entre conocimiento y respuesta, distractibilidad, pobre habilidad en la toma de decisiones y falta de interés por las reglas sociales. Cada ítem se puntúa en una escala tipo Likert de 5 puntos, entre “nunca” y “con mucha frecuencia”. El análisis factorial original reveló la existencia de 5 factores ortogonales: inhibición, intencionalidad, memoria ejecutiva, y dos factores relacionados con la emocionalidad y los cambios de personalidad denominados afecto positivo y negativo. Los primeros 3 factores se relacionaron con puntuaciones en test neuropsicológicos. (Pederero et al., 2009).
3. Escala de Actividades de la vida diaria para pacientes con lesión frontal. Evalúa el nivel de dependencia en las actividades diarias en pacientes (Aseo personal, vestirse, alimentación, movilidad, continencia) e instrumentales (cocina, cuidado del hogar, finanzas, medicamentos,

trabajo o estudios), planeación, organización y verificación con lesión frontal (Quijano y Agudelo, 2004).

4. Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) -3s y 2s-. Evalúa la atención sostenida, memoria de trabajo y flexibilidad para cambiar el esquema habitual de respuesta (Gronwall, 1977).

Las siguientes pruebas son estandarizadas en población mexicana:

1. Test de Stroop de colores y palabras (Goldstein, 2010). Esta prueba, estandarizada con población mexicana, permite medir la cualidad inhibitoria de las funciones ejecutivas (Ardila y Rosselli, 2007). Este instrumento requiere que el paciente lea en una primera condición de administración (palabras) los nombres de tres colores (rojo, azul y verde). En una segunda condición de administración (colores) debe nombrar estímulos con cada uno de estos colores. Finalmente en la tercera condición de administración (palabras/colores o interferencia), el paciente debe decir el nombre del color con que está escrita la palabra, la que a su vez, es el nombre de otro color.
2. Test modificado de clasificación de tarjetas de Wisconsin. (Schretlen, 2012). El M-WCST es una modificación del Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (Grant, y Berg, 1948) creado para evaluar el razonamiento abstracto y la habilidad de adaptar estrategias cognitivas al entorno cambiante. El M-WCST elimina todas las tarjetas del original set de 128 tarjetas que comparten más de un atributo con una tarjeta estímulo. El resultante set de 48 tarjetas es utilizado junto con 4 tarjetas estímulo para evaluar perseverancia y razonamiento abstracto. Es un test de aplicación individual para adultos de entre 18 y 90 años y entre el tiempo de administración y puntuación suman aproximadamente 12 minutos. Se obtienen cuatro sets de puntuaciones: Número de categorías correctas, número de errores perseverantes, número total de errores y porcentaje de errores perseverantes. También puede ser calculado un compuesto de función ejecutiva (Schretlen, 2012).

3. Test del trazo (TMT A y B). El Trail Making Test se utiliza para evaluar diversas funciones cognitivas, como atención, velocidad psicomotora, flexibilidad cognitiva, búsqueda visual y funciones ejecutivas. (Fernández, Marino, y Alderete, 2002). La prueba está dividida en dos partes, la parte A y la parte B, ambas con 25 círculos distribuidos en una hoja de papel. En la parte A los círculos son numerados del 1 al 25 y el sujeto debe dibujar una línea que una de forma ascendente cada uno de los números. En la parte B los círculos incluyen tanto números (1 - 13) como letras (A - L) y el sujeto debe dibujar una línea que conecte de manera alternante los números y las letras en orden ascendente (1 – A – 2 – B – 3 – C) comenzando con un número y siguiendo con una letra. El evaluador, es el encargado de contabilizar el tiempo empleado por el sujeto durante la ejecución de la prueba, teniendo en cuenta que se debe realizar del modo más rápido posible y sin levantar el lápiz de la hoja.
4. Test de fluidez verbal y fonológica. El test de fluidez verbal consta de dos partes: la fonológica (FVF, /f /, /a/, /s/), y la semántica (FVS, animales y frutas). Se mide mediante el número de palabras producidas dentro de cada categoría en un minuto, y es considerado una prueba de producción verbal controlada y programada, que es sensible a las alteraciones en el funcionamiento de las áreas prefrontales izquierdas (Pineda, 1996). Se analizan la cantidad de palabras para cada tarea (FVS vs. FVF) y en diferentes intervalos de tiempo (1-15 seg., 16-30 seg., 31-45 seg. Y 46-60 seg.). Las intrusiones y perseveraciones se contabilizan por separado, es decir, no se incluyen en los análisis previos (Arán-Filippetti, 2011).

### **Procedimiento**

Este estudio se desprende de un proyecto más extenso con aprobación del comité de ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. La primera parte del procedimiento se centró en solicitar el consentimiento informado y datos sociodemográficos, antecedentes heredofamiliares, antecedentes personales patológicos y tratamientos farmacológicos a todos los

participantes del estudio. Posteriormente se aplicaron las pruebas de tamizaje y la batería que se describió en el apartado anterior.

La evaluación a los pacientes con EMRR tuvo una duración total de 3 horas, mientras que en los participantes que formaron parte del grupo control la evaluación promedio fue de 1 hora. Las pruebas se aplicaron en el mismo orden a todos los participantes para evitar la contaminación de información.

### **Análisis de datos**

- a) Para los datos demográficos se aplicó estadística descriptiva . Para las variables numéricas se aplicó la prueba no paramétrica U-Mann Whitney.
- b) Para comparar las puntuaciones de funciones ejecutivas e impulsividad entre los grupos se aplicó una prueba no paramétrica de U-Mann Whitney.
- c) La correlación entre las puntuaciones de funciones ejecutivas y las de inhibición se realizó mediante una correlación de Spearman.

### **Resultados**

A continuación se presentan los resultados obtenidos de los datos sociodemográficos del grupo experimental y control, así como las comparaciones de las puntuaciones estandarizadas de ambos grupos en las pruebas de funcionamiento ejecutivo, y las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios aplicados.

En la tabla 2 se presentan los datos sociodemográficos del grupo experimental y del grupo control.

Tabla 2. Datos descriptivos

	Pacientes <i>n</i> =11	Grupo control <i>n</i> =11			
Género					
Femenino	7 (63.63%)	7 (63.63%)			
Masculino	4 (36.36%)	4 (36.36%)			
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	<i>U</i>	<i>z</i>	<i>P</i>

Edad	39.27 (6.57)	40.18 (7.547)	65	0.296	0.797
Escolaridad	13.82 (3.06)	14.00 (3.00)	63	0.168	0.898
Años de evolución	18.09 (5.52)	-	-	-	-

Nota: D.E.: Desviación Estándar.

No se encontraron diferencias entre los grupos ni en edad ni escolaridad (ver tabla 2).

En la tabla 3 se presentan los puntajes crudos obtenidos por ambos grupos en las pruebas de Minimental, PHQ9 y BDI.

Tabla 3. Pruebas de tamizaje

	Media (D.E.)		U	Z	p
	Pacientes	Control			
Minimental	25.73 (1.62)	28.18 (0.982)	110.5	3.37	<.001**
PHQ9	7.09 (5.77)	4.73 (2.79)	49	-0.775	0.478

Nota: D.E.: Desviación Estándar.

No se encontraron diferencias en los puntajes crudos de PHQ9, pero se encontraron diferencias en las puntuaciones crudas del Minimental indicando deficiencias en el funcionamiento cognoscitivo del grupo de pacientes con EMRR en comparación con el grupo control (ver tabla 3).

En la tabla 4 se presentan los puntajes crudos de los cuestionarios de impulsividad de Barrat (BIS-11).

Tabla 4. Comparación de puntuaciones del grupo experimental, control y de familiar en cuestionario de impulsividad BIS-11.

	Experimental		U	Z	p
	Pacientes n=22	Grupo control n=21			
Imp. Cognitiva	<b>11.73 (2.41)</b>	<b>14.09 (2.5)</b>	<b>92.5</b>	<b>2.125</b>	<b>0.034*</b>
Imp. Motora	15.36 (6.31)	12.09 (3.85)	43.5	-1.123	0.27
Imp.No Planeada	14.18 (7.19)	18 (4.02)	88.5	1.84	0.065
Imp.Total	41.27 (12)	44.18 (6.43)	84	1.54	0.133

	Fam. Pac.	Fam. GC.			
	<i>n</i> =22	<i>n</i> =21			
Imp. Cognitiva	14.50 (2.79)	12 (6.06)	37.5	-1.236	0.233
Imp. Motora	<b>21.3 (8.39)</b>	<b>13.09 (6.62)</b>	<b>23.5</b>	<b>-2.22</b>	<b>0.024*</b>
Imp. No Planeada	18.8 (6.01)	18.18 (7.34)	49.5	-0.388	0.705
Imp.Total	52 (14.2)	43.27 (17.41)	40.5	-1.022	0.314

Nota: D.E.= Desviación Estándar; Imp.= Impulsividad; Fam. Pac.= Familiar Paciente; Fam. GC.= Familiar Grupo control; \* $p < .05$ , \*\* $p < .01$ .

Entre pacientes y controles, se encontraron diferencias entre las puntuaciones de impulsividad cognoscitiva siendo el grupo control el que presentó mayor impulsividad. Mientras que entre los familiares de cada grupo, existe diferencia en la percepción de impulsividad motora, los pacientes presentan mayor impulsividad de dicho factor.

En cuanto a la puntuación total de impulsividad en el cuestionario BIS-11 realizado por el grupo control y de los pacientes, en la tabla 4 se observa mayor puntaje en el grupo control que en el grupo de pacientes pero menor variabilidad en el primer grupo (D.E.= 6.43) que en el grupo experimental (D.E.= 12.02). Por lo tanto, se realizó un análisis entre puntuaciones de los pacientes y del grupo control con las puntuaciones de percepción familiar, las cuales se muestran a continuación en la tabla 5.

Tabla 5. Comparación de puntuaciones paciente- familiar y participante-familiar, en cuestionario de impulsividad BIS-11.

	Pacientes				
	Media (D.E.)		<i>U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
	Paciente <i>n</i> =11	Familiar <i>n</i> =10			
Imp. Cognitiva	<b>11.73 (2.41)</b>	<b>14.50 (2.79)</b>	<b>88.5</b>	<b>2.397</b>	<b>.016 *</b>
Imp. Motora	15.36 (6.31)	21.3 (8.39)	80.5	1.806	0.072
Imp.No Planeada	14.18 (7.19)	18.8 (6.01)	79.5	1.73	0.085
Imp.Total	41.27 (12)	52 (14.2)	82.5	1.93	0.051
	Control				

	Media (D.E.)		U	Z	p
	Participante n=11	Familiar n=11			
Imp. Cognitiva	14.09 (2.5)	12.00 (6.06)	46.5	-0.927	0.365
Imp. Motora	12.09 (3.85)	13.09 (6.62)	64.5	0.264	0.797
Imp.No Planeada	18.00 (4.02)	18.18 (7.34)	55.5	-0.329	0.748
Imp.Total	44.18 (6.43)	43.27 (17.41)	67.0	0.428	0.699

Nota: D.E.: Desviación Estándar; Imp.: Impulsividad; \*p<.05, \*\*p<.01

Entre pacientes y familiares existe una diferencia entre las puntuaciones en impulsividad cognitiva, no así en impulsividad Motora, impulsividad No Planeada, o impulsividad Total. Estos resultados indican que los pacientes perciben que presentan menor impulsividad cognitiva en comparación con lo que sus familiares perciben.

En cuanto al grupo control, prevalece una similitud de percepción entre los tres tipos de impulsividad debido a que no se encontraron diferencias entre las puntuaciones del grupo control y sus familiares en impulsividad Cognitiva, Motora, No Planeada, o impulsividad Total.

Por lo tanto, los pacientes de esta muestra se perciben con menores rasgos de impulsividad cognitiva en comparación con la percepción de sus familiares mientras que las percepciones en el grupo control coinciden con las de sus familiares.

En la tabla 6 se muestran los puntajes crudos de los cuestionarios sobre cambios comportamentales derivados disfunción ejecutiva (DEX), el nivel de independencia en las actividades diarias (AVD), en actividades instrumentales (AID), y el nivel de planeación, organización, verificación en actividades básicas e instrumentales diarias (ABID) en pacientes con lesión frontal.

Tabla 6. Comparación de puntuaciones de cuestionarios sobre disfunción ejecutiva.

	Media (D.E.)		U	Z	p
	Experimental	Control			
DEX					
Des./ Apatía	<b>12.27 (5.04)</b>	<b>4.09 (2.071)</b>	<b>2.5</b>	<b>-3.825</b>	<b>&lt;.001**</b>
Int.	<b>9.91 (4.27)</b>	<b>4.64 (2.4)</b>	<b>14.5</b>	<b>-3.041</b>	<b>.001**</b>

M. Ejecutiva	<b>4.36 (1.56)</b>	<b>2.00 (2.49)</b>	<b>21.5</b>	<b>-2.59</b>	<b>.008**</b>
A. Positivo	<b>7.36 (2.83)</b>	<b>3.00 (1.84)</b>	<b>8.5</b>	<b>-3.43</b>	<b>&lt;.001**</b>
A. Negativo	<b>5.00 (2.6)</b>	<b>1.36 (1.36)</b>	<b>9</b>	<b>-3.44</b>	<b>&lt;.001**</b>
Total	<b>38.91 (13.56)</b>	<b>15.09 (7.16)</b>	<b>4</b>	<b>-3.71</b>	<b>&lt;.001**</b>

Escala de Actividades de la Vida Diaria

Ind. ABVD	92.05 (10.11)	100 (<.001)	88	2.46	0.076
Ind. AIVD	<b>69.67 (22.13)</b>	<b>100 (&lt;.001)</b>	<b>110</b>	<b>3.65</b>	<b>.001**</b>
Ind. General	<b>82.44 (14.42)</b>	<b>100 (&lt;.001)</b>	<b>110</b>	<b>3.65</b>	<b>.001**</b>
Planeación	<b>86.91 (10.61)</b>	<b>100 (&lt;.001)</b>	<b>110</b>	<b>3.65</b>	<b>.001**</b>
Organización	<b>88.05 (10.05)</b>	<b>100 (&lt;.001)</b>	<b>110</b>	<b>3.65</b>	<b>.001**</b>
Verificación	<b>87.32 (10.91)</b>	<b>100 (&lt;.001)</b>	<b>110</b>	<b>3.64</b>	<b>.001**</b>

Nota: D.E.: Desviación Estándar; Des./ Apatía: Desorganización/ Apatía; Int.: Intencionalidad; M. Ejecutiva: Memoria Ejecutiva; A. Positivo: Afecto Positivo; A. Negativo: Afecto Negativo; Ind. ABVD: Independencia en Actividades de la Vida Diaria; Ind. AIVD: Independencia en Actividades Instrumentales de la Vida Diaria.

Se encontraron diferencias en el cuestionario DEX, en las que el grupo experimental mostró deficiencias en los factores: Desorganización/ Apatía, Intencionalidad, Memoria Ejecutiva, Afecto Positivo, Afecto Negativo y en la puntuación total.

En la Escala de Actividades de la vida diaria para pacientes con lesión frontal, se encontraron diferencias a favor del grupo control en Independencia General, en Independencia de Actividades Instrumentales de la Vida Diaria, en Planeación, Organización y Verificación de las actividades instrumentales.

Estos resultados indican que los pacientes con EMRR muestran cambios comportamentales derivados de disfunción ejecutiva de acuerdo a las puntuaciones obtenidas en el DEX, así como mayor dependencia en las actividades instrumentales diarias como la planeación, organización y verificación del cuidado del hogar, finanzas, manejo de medicamentos y actividades laborales o académicas.

En la tabla 7 se muestran las puntuaciones estandarizadas del rendimiento en pruebas de funcionamiento ejecutivo de los pacientes y del grupo control.

Tabla 7. Comparaciones de puntuaciones en pruebas neuropsicológicas de funcionamiento ejecutivo.

Media (D.E.)		U	z	p
Experimental	Control			

Stroop						
	Palabra	42.73 (27.87)	66.77 (27.43)	86.5	1.719	0.088
	Color	<b>29.09 (26.44)</b>	<b>60.45 (27.33)</b>	<b>98.5</b>	<b>2.54</b>	<b>0.01*</b>
	P.C.	<b>23.64 (23.56)</b>	<b>53.18 (34.94)</b>	<b>96</b>	<b>2.34</b>	<b>0.019*</b>
	Int.	35.91 (23.75)	39.55 (29.19)	65	2.99	0.797
WCST						
	Cat.	44.55 (29.36)	61.82 (19.4)	80.5	1.34	0.193
	E. Per.	35 (22.58)	37.73 (31.03)	64	0.233	0.847
	Errores	37.73 (31.01)	42.73 (22.06)	66.5	0.397	0.699
TMT						
	TMTA	<b>26.82 (22.39)</b>	<b>64.09 (16.85)</b>	<b>110</b>	<b>3.28</b>	<b>0.001**</b>
	TMTB	<b>30 (29.49)</b>	<b>55.91 (21.54)</b>	<b>92.5</b>	<b>2.11</b>	<b>0.034*</b>
	TBA	<b>38.18 (29.93)</b>	<b>65.91 (14.28)</b>	<b>92.5</b>	<b>2.122</b>	<b>0.034*</b>
Fluidez						
	F	37.27 (19.68)	54.55 (27.24)	81	1.35	0.193
	A	35 (29.15)	40.45 (28.72)	65.5	0.331	0.748
	S	36.36 (33.23)	39.55 (25.54)	69	0.562	0.606
	Animales	41.82 (34.8)	70.45 (15.72)	90	1.96	0.056
	SDMT	<b>18.18 (23.79)</b>	<b>65 (18.57)</b>	<b>108.5</b>	<b>3.196</b>	<b>0.001**</b>
PASAT						
	3 seg	29.64 (21.25)	45.09 (10.64)	90	1.942	0.056
	2 seg	23.91 (19)	37.36 (12.3)	83.5	1.514	0.133

Nota: D.E.= Desviación Estándar; P.C.: Palabra Color; Int.: Interferencia; Cat.: Categorías; E. Per.: Errores Perseverativos; \* $p < .05$ , \*\* $p < .01$

En la tabla 7 se muestra que en todas las pruebas de fruncimiento ejecutivo, los pacientes tienen menor rendimiento en comparación con el grupo control. Se encontraron diferencias entre grupos en las puntuaciones de Stroop Color, Stroop Palabra Color, TMTB, TBA, SDMT y una tendencia a ser significativas en la fluidez semántica en la categoría de animales y en el PASAT 3 segundos. Indicando que

las diferencias de rendimiento son mayores en pruebas que requieren principalmente, velocidad de procesamiento y atención.

En la tabla 8 se presentan el análisis de correlación de Pearson de las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios de Barrat y las pruebas de funcionamiento ejecutivo.

Tabla 8. Análisis de correlación entre puntuaciones del cuestionario BIS-11 realizado por el los participntes (grupo control y experimental), cada familiar y las pruebas de funcionamiento ejecutivo.

		Pacientes				Familiares			
		I. Cognitiva	I. Motora	I. No Planeada	Total	I. Cognitiva	I. Motora	I. No Planeada	Total
Stroop Palabra	Correlación de Pearson	0.03	-0.177	0.134	-0.007	-0.071	<b>-.577**</b>	0.064	-0.205
	Sig. (bilateral)	0.896	0.429	0.551	0.976	0.76	<b>006</b>	0.782	0.373
	N	22	22	22	22	21	<b>21</b>	21	21
Stroop Color	Correlación de Pearson	0.06	-0.021	0.18	0.119	0.087	<b>-.460*</b>	0.078	-0.082
	Sig. (bilateral)	0.79	0.928	0.422	0.597	0.709	<b>0.036</b>	0.736	0.723
	N	22	22	22	22	21	<b>21</b>	21	21
Stroop P. C.	Correlación de Pearson	-0.166	-0.316	0.018	-0.214	-0.066	-0.263	0.172	-0.018
	Sig. (bilateral)	0.459	0.152	0.938	0.339	0.776	0.249	0.455	0.939
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
Stroop Int.	Correlación de Pearson	-0.272	-0.336	-0.085	-0.32	-0.138	-0.045	0.269	0.071
	Sig. (bilateral)	0.221	0.126	0.706	0.146	0.551	0.846	0.238	0.759
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
WCST Cat.	Correlación de Pearson	-0.02	-0.028	0.14	0.068	0.041	-0.35	0.223	0.05
	Sig. (bilateral)	0.931	0.902	0.533	0.765	0.858	0.12	0.33	0.828
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
WCST E. Per.	Correlación de Pearson	-0.177	0.174	-0.03	0.029	-0.173	-0.411	0.124	-0.094
	Sig. (bilateral)	0.431	0.438	0.893	0.897	0.454	0.064	0.592	0.685
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
WCST Errores	Correlación de Pearson	-0.282	0.081	0.052	-0.001	-0.185	-0.356	0.053	-0.116
	Sig. (bilateral)	0.204	0.72	0.817	0.998	0.422	0.113	0.82	0.617
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
TMT A	Correlación de Pearson	0.092	-0.059	0.18	0.106	-0.348	<b>-.581**</b>	0.023	-0.282

	Sig. (bilateral)	0.684	0.793	0.422	0.638	0.122	0.006	0.923	0.216
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
TMTB	Correlación de Pearson	-0.034	0.063	0.16	0.127	-0.123	-0.406	-0.051	-0.166
	Sig. (bilateral)	0.882	0.78	0.478	0.574	0.594	0.068	0.826	0.473
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
TBA	Correlación de Pearson	0.095	-0.299	0.083	-0.09	-0.083	-0.305	0.284	0.056
	Sig. (bilateral)	0.675	0.177	0.715	0.692	0.722	0.179	0.211	0.809
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
Fluidez F	Correlación de Pearson	0.173	-0.105	0.165	0.094	-0.425	-0.628**	-0.205	-0.441*
	Sig. (bilateral)	0.442	0.641	0.462	0.678	0.055	0.002	0.372	0.045
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
Fluidez A	Correlación de Pearson	0.031	-0.045	0.088	0.039	-0.549**	-0.531*	-0.121	-0.401
	Sig. (bilateral)	0.889	0.843	0.698	0.863	0.01	0.013	0.603	0.072
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
Fluidez S	Correlación de Pearson	-0.009	0.292	0.273	0.335	-0.001	-0.358	0.13	-0.045
	Sig. (bilateral)	0.97	0.187	0.22	0.128	0.996	0.111	0.576	0.846
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
Fluidez Animales	Correlación de Pearson	-0.066	0.156	0.203	0.198	-0.399	-0.42	-0.251	-0.401
	Sig. (bilateral)	0.77	0.487	0.365	0.378	0.073	0.058	0.273	0.072
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
SDMT	Correlación de Pearson	0.072	-0.31	0.155	-0.057	-0.298	-0.580**	0.033	-0.284
	Sig. (bilateral)	0.752	0.16	0.491	0.802	0.189	0.006	0.888	0.212
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
PASAT 3 seg	Correlación de Pearson	0.117	-0.097	0.157	0.077	-0.141	-0.522*	0.147	-0.094
	Sig. (bilateral)	0.603	0.667	0.486	0.733	0.542	0.015	0.525	0.686
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
PASAT 2 seg	Correlación de Pearson	0.124	-0.021	0.131	0.106	-0.021	-0.414	0.203	0.001
	Sig. (bilateral)	0.583	0.925	0.561	0.64	0.929	0.062	0.377	0.997
	N	22	22	22	22	21	21	21	21

Nota: Int.: Interferencia; Cat.: Categorías; E. Per.: Errores Perseverativos; \* $p < .05$ , \*\* $p < .01$

Los resultados mostrados en la tabla 8, indican que no hay correlaciones significativas entre las puntuaciones de los tres tipos de impulsividad en el

cuestionario Barrat (BIS-11) realizados por pacientes o participantes, y las pruebas de funcionamiento ejecutivo.

Por otra parte, los cuestionarios que han sido contestados por los familiares de los pacientes y del grupo control han mostrado correlaciones negativas: se correlacionan negativamente las puntuaciones de impulsividad cognitiva y fluidez A; entre impulsividad motora y stroop palabra, stroop color, TMT A, Fluidez F, Fluidez A, SDMT y PASAT 3 seg; así como una correlación negativa entre la puntuación Barrat Total y fluidez F.

Adicionalmente, se realizó un análisis de correlación de Pearson entre las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios de Barrat, las pruebas de tamizaje, cuestionarios de comportamiento disejecutivo y la Escala de Actividades de la vida diaria para pacientes con lesión frontal.

Tabla 9. Análisis de correlación entre puntuaciones del cuestionario BIS-11 realizado por el los participantes (grupo control y experimental), cada familiar y las pruebas de tamizaje, cuestionarios de comportamiento disejecutivo y escala de actividades de la vida diara para pacientes con lesión frontal.

		Participantes				Familiares			
		I. Cognitiva	I. Motora	I. No Planeada	Total	I. Cognitiva	I. Motora	I. No Planeada	Total
<b>Edad</b>	Correlación de Pearson	-0.137	0.291	-0.031	0.106	-0.168	-0.199	-0.263	-0.314
	Sig. (bilateral)	0.543	0.189	0.89	0.64	0.466	0.387	0.249	0.165
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
<b>Escolaridad</b>	Correlación de Pearson	0.071	-0.041	0.086	0.051	-.438*	-0.352	-0.193	-0.344
	Sig. (bilateral)	0.754	0.858	0.703	0.82	0.047	0.118	0.402	0.127
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
<b>MiniMental</b>	Correlación de Pearson	0.009	-0.182	0.42	0.165	-.498*	-.676**	-0.104	-.545*
	Sig. (bilateral)	0.969	0.417	0.052	0.464	0.022	0.001	0.653	0.011
	N	22	22	22	22	21	21	21	21

<b>PHQ9</b>	Correlación de Pearson	0.003	.540**	0.23	.451*	0.241	0.293	0.018	0.219
	Sig. (bilateral)	0.989	0.009	0.303	0.035	0.293	0.197	0.94	0.34
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
<b>BDI</b>	Correlación de Pearson	0.058	0.348	0.044	0.24	0.275	0.186	0.148	0.309
	Sig. (bilateral)	0.797	0.112	0.847	0.281	0.227	0.419	0.523	0.174
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
<b>DEX: Des./ Ap.</b>	Correlación de Pearson	-0.307	.702**	0.018	0.321	0.222	0.406	-0.147	0.028
	Sig. (bilateral)	0.164	0	0.937	0.146	0.334	0.068	0.525	0.905
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
<b>DEX: Int.</b>	Correlación de Pearson	-0.333	.521*	0.141	0.289	0.184	.449*	0.081	0.247
	Sig. (bilateral)	0.13	0.013	0.53	0.192	0.425	0.041	0.726	0.281
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
<b>DEX: M. Ejecutiva</b>	Correlación de Pearson	-0.185	.525*	0.076	0.292	-0.123	0.102	-0.023	0.005
	Sig. (bilateral)	0.411	0.012	0.737	0.187	0.594	0.661	0.921	0.983
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
<b>DEX: Afecto Pos.</b>	Correlación de Pearson	-0.327	.623**	0.095	0.319	0.176	0.253	0.183	0.251
	Sig. (bilateral)	0.138	0.002	0.675	0.148	0.444	0.269	0.426	0.272
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
<b>DEX: Afecto Neg.</b>	Correlación de Pearson	-0.293	0.261	-0.243	0.089	0.273	0.328	0.203	0.365
	Sig. (bilateral)	0.185	0.241	0.277	0.694	0.231	0.147	0.377	0.104
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
<b>DEX Total</b>	Correlación de Pearson	-0.339	.630**	0.033	0.281	0.198	0.396	0.042	0.199
	Sig. (bilateral)	0.123	0.002	0.885	0.206	0.39	0.076	0.856	0.387
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
<b>ABID: General</b>	Correlación de Pearson	0.298	-0.101	.445*	0.308	-0.232	-0.418	-0.084	-0.207
	Sig. (bilateral)	0.178	0.654	0.038	0.163	0.311	0.059	0.716	0.368
	N	22	22	22	22	21	21	21	21

<b>AVD: Ind.</b>	Correlación de Pearson	0.229	-0.136	0.4	0.24	-0.183	-0.36	0.05	-0.14
	Sig. (bilateral)	0.305	0.547	0.065	0.281	0.428	0.109	0.83	0.544
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
<b>AID: Ind.</b>	Correlación de Pearson	0.314	-0.078	.441*	0.324	-0.243	-0.421	-0.147	-0.227
	Sig. (bilateral)	0.154	0.732	0.04	0.142	0.288	0.057	0.526	0.322
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
<b>ABID: Planeación</b>	Correlación de Pearson	0.236	-0.211	0.415	0.21	-0.285	-.626**	-0.042	-0.251
	Sig. (bilateral)	0.289	0.347	0.055	0.348	0.21	0.002	0.857	0.272
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
<b>ABID: Org.</b>	Correlación de Pearson	0.117	-.445*	0.273	0.046	-0.334	-.708**	0.027	-0.301
	Sig. (bilateral)	0.604	0.038	0.219	0.84	0.139	0	0.909	0.185
	N	22	22	22	22	21	21	21	21
<b>ABID: Ver.</b>	Correlación de Pearson	0.183	-0.34	0.388	0.105	-0.32	-.734**	0.052	-0.302
	Sig. (bilateral)	0.414	0.121	0.075	0.643	0.157	0	0.823	0.183
	N	22	22	22	22	21	21	21	21

Nota: Des./ Apatía: Desorganización/ Apatía; Int.: Intencionalidad; M. Ejecutiva: Memoria Ejecutiva; A. Positivo: Afecto Positivo; A. Negativo: Afecto Negativo; Ind. ABVD: Independencia en Actividades de la Vida Diaria; Ind. AIVD: Independencia en Actividades Instrumentales de la Vida Diaria; \* $p < .05$ , \*\* $p < .01$

Los resultados mostrados en la tabla 9 indican correlaciones positivas entre las puntuaciones de los pacientes en impulsividad motora y PHQ9, DEX desorganización/ apatía, DEX intencionalidad, DEX memoria ejecutiva, DEX afecto positivo, DEX total y una correlación negativa con Organización en Escala de Actividades de la vida diaria.

Por otra parte, las puntuaciones de pacientes o participantes en impulsividad no planeada e independencia en actividades instrumentales de la vida diaria e independencia general muestran una correlación positiva. De igual manera el total de BIS-11 indica correlación positiva con las puntuaciones en el PHQ9.

Los cuestionarios realizados por los familiares indican correlaciones negativas entre impulsividad cognitiva y escolaridad y minimal; impulsividad motora y minimal, así como en planeación, organización y verificación en la Escala de Actividades de la vida diaria; impulsividad no planeada con DEX desorganización/ apatía; y correlación positiva entre impulsividad motora y DEX desorganización/apatía y DEX intencionalidad.

## **Discusión**

El objetivo del estudio fue analizar si los pacientes con EMRR presentaban mayores deficiencias en pruebas neuropsicológicas dirigidas a evaluar el funcionamiento ejecutivo y la presencia de mayores rasgos de impulsividad en comparación con un grupo control. Los estadísticos descriptivos mostrados en la tabla 2 muestran que no existe diferencia entre el grupo control y los pacientes en cuanto a la edad y escolaridad. La proporción de mujeres en el estudio es mayor con un 63.63%, coincidiendo con la literatura que indica que en la EMRR las mujeres son afectadas mayormente (Dunn et al., 2015).

Un resultado inesperado en las pruebas de tamizaje corresponde a los síntomas depresivos valorados por el PHQ9 los cuales no indican síntomas depresivos clínicamente significativos en el grupo de pacientes en comparación con el grupo control (ver tabla 3). Autores como Feinstein (2004) y más recientemente Patten, Marrie y Carta (2017), indican que una de las afectaciones más comunes en pacientes con EM es la depresión, manifestándose en el 50% de los pacientes. Hausleiter et al. (2009) por su lado, reportan que la depresión es mayor en pacientes con EM que en pacientes con otra enfermedad médica o neurológica. Sin embargo, un medio para reclutar a los pacientes fue a través de grupos de apoyo realizados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía para personas con EM. A este respecto, Suh et al. (2011) reportan que un apoyo social reducido, otras variables como la falta de actividad física, dificultades en la movilidad y percepción del estrés, está asociado significativamente y de manera independiente con mayores síntomas de depresión. Por lo tanto, se podría inferir que los pacientes

contaban con apoyo social proporcionado por el grupo de apoyo y los familiares, disminuyendo así algunos síntomas depresivos evaluados por los dos cuestionarios de tamizaje.

En cuanto al funcionamiento cognoscitivo, las puntuaciones de la prueba de tamizaje dirigida a su evaluación, mostraron diferencias significativas entre los pacientes y el grupo control. La puntuación media ( $M= 28.18$ , tabla 3) en el MiniMental del grupo control corresponde a un funcionamiento normal, mientras que la puntuación media ( $M=25.73$ , tabla 3) obtenida por el grupo de pacientes con EMRR indican deficiencias moderadas, coincidiendo con lo reportado en la literatura (Huijbregts et al., 2006; Rogers y Panegyres, 2007; D’Orio et al., 2012, Plnache et al., 2016). Específicamente en el funcionamiento ejecutivo, los pacientes con EMRR obtuvieron menores puntuaciones en todas las pruebas en comparación con el grupo control con diferencias significativas únicamente en Stroop, TMT A y B, TBA y el SDMT (tabla 7). Estos resultados coinciden con lo reportado en la literatura (Chiaravalloti y DeLuca, 2008; Caceres et al., 2014; Planche et al., 2016), que indica que una de las dimensiones cognitivas comúnmente afectadas en pacientes con EMRR es el funcionamiento ejecutivo. Adicionalmente Amato, Zipoli y Portaccio (2008) mencionan que el deterioro cognitivo dificulta aspectos de la calidad de vida del paciente, como mantener un empleo estable, realizar actividades básicas e instrumentales de la vida diaria y a su vez limita la capacidad de los pacientes para beneficiarse de distintos programas de rehabilitación. En el presente estudio se encontraron diferencias significativas entre pacientes y controles en la planeación, organización y verificación de actividades instrumentales de la vida diaria, así como en cambios comportamentales derivados de disfunción ejecutiva. Estos resultados coinciden con otros estudios como el de Mansson y Lexell (2004), en el que concluyen que personas con EM entre moderada y severa, pueden ser independientes en actividades básicas de la vida diaria, pero muestran mayor dependencia en actividades instrumentales.

Algunos autores como Smith et al. (2009) proponen que la disfunción ejecutiva en pacientes con EM puede conducir a consecuencias en el comportamiento en formas de impulsividad y desinhibición debida a una incapacidad para suprimir los impulsos. En el presente estudio se llevó a cabo la aplicación del cuestionario sobre impulsividad BIS-11 a pacientes y participantes control. Adicionalmente se aplicó el mismo cuestionario a los familiares de pacientes y participantes con la finalidad de evaluar la concordancia de las puntuaciones y así mitigar una de las críticas a los instrumentos de auto-reporte.

Los análisis obtenidos de los cuestionarios sobre impulsividad BIS-11, mostrados en la tabla 4, indican una diferencia significativa en impulsividad cognitiva entre los pacientes y el grupo control. Estos resultados podrían indicar que los participantes del grupo control muestran mayores síntomas de impulsividad cognitiva, sin embargo, en la tabla 5 se muestran a su vez diferencias significativas entre las puntuaciones del paciente y su familiar en impulsividad cognitiva; mientras que en el grupo control no se encuentran estas diferencias. Por lo tanto, únicamente los pacientes presentaron discrepancias entre el nivel de impulsividad cognitiva percibida por el familiar en comparación con la percepción del paciente. Estos resultados podrían ser explicados por una imprecisión de las percepciones de los pacientes con respecto a indicadores de impulsividad cognitiva o a la posible presencia de síntomas de euforia en los pacientes con EMRR. La euforia hace referencia a un estado de excesivo optimismo en cuanto al estado mental y físico en presencia de una discapacidad o estado neurológico deficiente, cuya prevalencia media entre pacientes con EM avanzada es de 25% (Ghaffar y Feinstein, 2007). De acuerdo al estudio de Fishman et al (2004), del 66% al 88% de un grupo de 75 pacientes con EM presentaron síntomas neuropsiquiátricos y el 47.3% mostró un desorden mental de acuerdo a las puntuaciones del Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) en comparación con la población neurológicamente sana. En el estudio citado, el dominio de euforia/desinhibición fue significativamente más alto con respecto a los controles, presentándose en el 9% de la muestra. De acuerdo a los autores, este dominio incluye comportamientos asociados como desinhibición, impulsividad y

labilidad emocional. Otro aporte del estudio, es la discrepancia entre las puntuaciones informante/paciente en el Cuestionario Neuropsicológico en Esclerosis Múltiple, un auto-reporte que mide el grado de dificultades neuropsicológicas presentadas por los pacientes con EM. Los familiares cercanos de los pacientes (informantes) reportaron mayores afectaciones neuropsicológicas que las indicadas por los pacientes, mientras que en el grupo control no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre informante/ participante. Los autores concluyen indicando una correlación entre las altas puntuaciones entre el factor de euforia y desinhibición con mayores dificultades cognitivas y un alto índice de sobrecarga de los cuidadores.

Otro factor que podría influir en la diferencia de puntuaciones entre el grupo experimental y el control de este estudio es la imprecisión de las percepciones por parte de los pacientes al responder un cuestionario de auto-reporte. Hoogervorst et al. (2001), hacen una distinción entre la concordancia de las puntuaciones de auto-reportes con medidas objetivas de síntomas motores y síntomas cognitivos. Los autores concluyen que las puntuaciones de los auto-reportes de pacientes con EM correlacionan con medidas fácilmente observables como habilidades motrices y no así medidas que son abstractas o no son fácilmente observables como habilidades cognitivas. En este sentido, la impulsividad cognitiva es un concepto abstracto, lo cual podría representar mayores dificultades para su valoración por medio de cuestionarios de auto-reporte. Estas dificultades podrían influir en aspectos como la eficacia de una rehabilitación, realizar actividades de la vida diaria y dificultades para mantener una actividad laboral (Gorover, Chiaravalloti y DeLuca, 2005).

Se han realizado investigaciones en cuanto a la discrepancia entre puntuaciones objetivas acerca del rendimiento cognitivo y puntuaciones obtenidas por medio de auto-reportes o también llamadas percepciones subjetivas de alteraciones cognitivas presentadas por pacientes con EMRR. Gorover et al. (2005) mencionan que la conciencia de los déficits en personas con EM, está relacionado con la integridad de un conjunto de funciones, incluyendo funciones ejecutivas y síntomas afectivos como presencia de depresión y ansiedad. Middelton (2006) mencionan

que el funcionamiento cognitivo percibido por pacientes con EM está sujeto a una serie de influencias no cognitivas, incluyendo estados depresivos, ansiedad, fatiga y discapacidad. Estas variables en conjunto explican un 40% de la variabilidad de la percepción de habilidades cognitivas. Por otra parte, Chiaravalloti y DeLuca (2003) reportaron inconsistencias entre los reportes de los pacientes y de sus informantes con respecto a cambios comportamentales en EM, encontrando diferencias significativas en puntuaciones de desinhibición. Sin embargo, hasta el momento no se han encontrado reportes de inconsistencias entre puntuaciones de impulsividad percibida por pacientes y opiniones acerca de los cuidadores primarios.

Un segundo objetivo en el presente estudio fue investigar la posible relación entre bajo rendimiento en pruebas de funcionamiento ejecutivo y la presencia de rasgos de impulsividad. Los análisis de correlación mostrados en la tabla 8, indican que no existe una correlación entre las puntuaciones de la batería de funcionamiento ejecutivo y las puntuaciones de auto-reporte contestadas por los participantes. En cambio, los cuestionarios realizados por los familiares, correlaciona significativamente la impulsividad cognitiva con la prueba de Fluidez A, la impulsividad motora con Stroop palabra, color, TMT A, Fluidez F, Fluidez A, SDMT y Pasat 3 seg., y la impulsividad total con Fluidez F. Los estudios realizados con participantes neurológicamente sanos han reportado correlaciones entre las puntuaciones del BIS-11 y pruebas de funcionamiento ejecutivo. Kelip, Sackeim y Mann (2005) reportan correlaciones significativas entre las puntuaciones del BIS-11 y tareas de Go-No Go, fluidez verbal, TMT B y tiempos de reacción en toma de decisiones. De igual manera, Cheung, Mitsis y Haperin (2004) reportan resultados similares: el WCST explica una varianza estadísticamente significativa de la puntuación de impulsividad motora; mientras que el TMT explica una varianza significativa en la puntuación de impulsividad cognitiva.

Con respecto a la relación entre las puntuaciones de BIS-11 y los cuestionarios de comportamiento disejecutivo así como de independencia en actividades básicas e

instrumentales de la vida diaria, la tabla 9 muestra mayores correlaciones entre dichas puntuaciones. La dimensión con mayores correlaciones es la de impulsividad motora. En participantes, mayores puntuaciones en I. Motora se relacionan con síntomas de depresión en el PHQ9, con disfunción ejecutiva en las puntuaciones DEX: desorganización/ apatía, intencionalidad, memoria ejecutiva, afecto positivo y puntuación total; y en la organización de actividades instrumentales de la vida diaria. Las puntuaciones en I. Motora por parte de los informantes, se relaciona con MiniMental, DEX: desorganización/ apatía e intencionalidad; así como en la planeación, organización y verificación de actividades instrumentales de la vida diaria. Estos resultados apoyan la conclusión de Hoogervorst et al. (2001), mencionada anteriormente, que establece mayor concordancia entre puntuaciones de auto-reportes con medidas objetivas fácilmente observables de síntomas motores y síntomas cognitivos. Aquellas medidas que podrían considerarse más abstractas como la impulsividad no planeada, presentan menor número correlaciones. Entre los participantes las correlaciones significativas incluyen I. No Planeada y la puntuación general de actividades básicas e instrumentales. Entre los informantes, este factor de impulsividad se relaciona de manera significativa únicamente con la puntuación de desorganización y apatía del DEX.

### **Conclusiones**

En el presente estudio, en pacientes con EMRR se observaron deficiencias en el funcionamiento ejecutivo evaluado por medio de pruebas neuropsicológicas y por cuestionarios de disfunción ejecutiva así como dificultades en la independencia en la planeación, organización y verificación de actividades instrumentales de la vida diaria.

En las pruebas neuropsicológicas, los pacientes con EMRR obtuvieron menores puntuaciones en todas las pruebas de funcionamiento ejecutivo (Stroop, WCST, TMT A y B, TBA, Fluidez fonológica y semántica, SDMT y PASAT 3 y 2 seg.), en comparación con el grupo control, mostrando diferencias significativas únicamente en Stroop, TMT A y B, TBA y el SDMT.

De igual manera, se encontraron diferencias significativas ( $p < 0.001$ ) entre pacientes y controles en la planeación, organización y verificación de actividades instrumentales de la vida diaria, así como en cambios comportamentales derivados de disfunción ejecutiva evaluado por el DEX, incluyendo problemas en el pensamiento abstracto, impulsividad, problemas de planificación, euforia, problemas de secuenciación temporal, falta de *insight*, apatía, desinhibición, dificultades en el control de los impulsos, respuestas afectivas superficiales, agresión, falta de interés, perseveración, inquietud, falta de habilidad para inhibir respuestas.

La propuesta de autores como Smith et al. (2009) sugieren que la disfunción ejecutiva en pacientes con EM puede conducir a consecuencias en el comportamiento en formas de impulsividad y desinhibición debida a una incapacidad para suprimir los impulsos. En el presente estudio se obtuvo una diferencia significativa ( $p = 0.034$ ) en impulsividad cognitiva entre los grupos ( $M$  pacientes = 11.73;  $M$  control = 14.09), indicando mayores rasgos de impulsividad en el grupo control. Sin embargo, se encontró una diferencia significativa entre la percepción de los informantes del grupo experimental y no así en el grupo control (tabla 5). Esta diferencia se presenta nuevamente en los análisis de correlación entre las puntuaciones del BIS-11 y los resultados de las pruebas neuropsicológicas. Las puntuaciones del BIS-11 elaborado por los participantes no indican ninguna relación con las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas, en cambio las puntuaciones del BIS-11 proporcionadas por los informantes, se correlacionaron con el Stroop palabra, Stroop color, TMTA, Fluidez F, Fluidez A, SDMT y PASAT 2 seg.

Por lo tanto, estos resultados podrían indicar que los pacientes con EMRR refieren menores síntomas correspondientes con un comportamiento impulsivo. Una explicación hace referencia a los síntomas de euforia presentados en 9% de pacientes con EMRR (Fishman et al., 2004), y/o por imprecisiones por parte de los pacientes al responder cuestionarios de auto-reporte de habilidades abstractas como las habilidades cognitivas o, en este caso, impulsividad (Hoogervorst et al., 2001). A este respecto, hubo mayor correlación entre las puntuaciones del BIS-11

y el cuestionario de cambios comportamentales por disfunción ejecutiva, y el cuestionario de actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. Sin embargo, la mayoría de las relaciones (participantes o informantes) corresponden a la impulsividad motora, estas correlaciones se encuentran presentes en su mayoría impulsividad motora la cual es más fácilmente observable en comparación con aquellas que son abstractas como las cognitivas mencionadas por Hoogervorst et al. (2001). Por lo tanto, la presencia de síntomas que corresponden con un comportamiento impulsivo se encuentra relacionada con dificultades en la independencia de actividades instrumentales de la vida diaria así como en dificultades asociadas a cambios comportamentales derivados de disfunción ejecutiva. Sin embargo, es importante tomar en cuenta que existen otras formas de evaluar la presencia de síntomas impulsivos, como las medidas comportamentales. Este estudio se limitó únicamente a una sola modalidad, la cual fue el auto-reporte. En futuras investigaciones será importante incluir medidas comportamentales con la finalidad de desarrollar con mayor profundidad el constructo multidimensional de impulsividad.

## Referencias

- Alderete Cortez V.R. Duriez-Sotelo E., Carrillo Mora P., Pérez-Zuno J.A. (2012) Correlation between demyelinating lesions and executive function decline in a sample of Mexican patients with multiple sclerosis. *Neurología*, 28 (7): 394-399.
- Ardila A., y Rosselli (2007) *Neuropsicología Clínica*. Mexico DF, Mexico: El Manual Moderno.
- Amato M.P., Zipoli V., y Portaccio E. (2008) Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Rev. Neurother.*, 8(10): 1585-1596.
- Anderson P.J. (2008) Towards a developmental model of executive function. En Anderson V. Jacobs R. y Anderson P.J. (Eds.) *Executive Functions and the frontal lobes* (pp. 3-18) Nueva York, Londres: Taylor and Francis.
- Aran-Filippetti V., (2012) Funciones ejecutivas en niños escolarizados: efectos de la edad y del estrato socioeconómico. *Avances en Psicología Latinoamericana*, 39 (1): 98-113.
- Arnett, P. y Forn, C. (2007) Evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 44(3):166-172.
- Baader T., Molina J.L., Venezian S., Rojas C., Farías R., Fierro-Freixenet C., Backenstrass M., Mundt C. (2012) Validación y utilidad de la encuesta PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) en el diagnóstico de depresión en pacientes usuarios de atención primaria en Chile. *Revista Chilena de Neuropsiquiatría*, 50 (1): 10-22.
- Baddeley (2000) The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4:417-423.
- Barkley, R.A. (1997) Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121 (1): 65-94.

Barratt, E. (1985). *Impulsiveness subtraits: Arousal and information processing*. Spence e Izard (Eds.), *Motivation, emotion and personality* (pp. 137-146). Amsterdam: Elsevier.

Basso M.R., Shields I.S., Lowery N., Ghormley C., Combs D., Arnett P.A. Johnson J. (2008) Self-reported executive dysfunction, neuropsychological impairment, and functional outcomes in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30 (8), 920-930. DOI: 10.1080/13803390801888733

Buss, A. H., y Plomin, R. (1975) *A temperament theory of personality development*. New York: John Wiley & Sons.

Caceres F., Vanotti S., Benedict R.H.B., RELACCEM Work Group. (2014) Cognitive and neuropsychiatric disorders among multiple sclerosis patients from Latin America: Results of the RELACCEM study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 3: 335-340.

Cheung A.M. Mitsis E.M., y Halperin J.M. (2004) The relationship of behavioral inhibition of executive functions in young adults. *J Clin Exp Neuropsychol*, 26 (3): 393-404.

Chiaravalloti N.D. y DeLuca J. (2003) Assessing the behavioral consequences of multiple sclerosis: An application of the Frontal Systems Behavior Scale (FrSBs). *Cog Behav Neurol*, 16: 54-67

Chiaravalloti D.M. y DeLuca J. (2008) Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 7:11, 39-51

Collette F., Hogge M., Salmon E., Van der Linden M., (2006) Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*, 139 (1): 209-221.

Colucci F.F. Talamoni F.E., Reis B. E., Quaranta T., Brant M. R., Ciampi de Andrade D., Jacobson T. M., Fuentes D. (2015) Correlation Between impulsivity and Executive Function in Patients with Parkinson Disease Experiencing Depression and

Anxiety Symptoms. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 28 (1):49-56.  
DOI: 10.1177/0891988714541870

Correia de Sa, J.C., Airas L., Bartholome E., Grigoriadis N., Mattle H., Orej-Guevara C., ORiordan J., Sellebjerg F., Stankoff B., Vass K., Walczak A., Wiendl H., Kieseier B.C. (2011) Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a revieww for a multimodal approach in clinical practice. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 4(3):139-168.

Cortez Aldrete V.R., Duriez-Sotelo E., Carrillo-Mora P., Pérez-Zuno J.A. (2013) Correlación entre las lesiones desmielinizantes y el deterioro de las funciones ejecutivas en una muestra de pacientes mexicanos con esclerosis múltiple. *Neurología*, 28(7):394-399.

Dickmanr S.J. (1990) Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *J Person Soc Psychol*, 58: 95-102.

D’Orio V.L, Foley F.W., Armentano F., Picone M.A., Kim S. y Holtzer R. (2012) Cognitive and motor functioning in patients with multiple sclerosis: Neuropsychological predictors of walking speed falls. *Journal of Neurological Sciences*, 316: 42-46.

Dolan M., y Anderson I. M. (2002) Executive and memory function and its relationship to trait impulsivity and aggression in personality disorder offenders. *The Journal of Forensic Psychiatry* 13(3): 503-526. DOI: 10.1080/0958518021000019452

Dominguez Moreno R., Morales Esponda M., Rossiere Echazarreta N.L., Olan Triano R., Gutiérrez Morales J.L. (2012) Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 55 (5): 26-35.

Dunn S.E., Lee H., Rusi-Parvi F. y Zhang M.A. (2015) Sex-Based Differences in Multiple Sclerosis (Part I): Biology of Disease Incidence. *Current Topics in Behavioral Neuroscience*, 26:20-56. DOI 10.1007/7854\_2015\_371

Evebdeeb J. (1999) Impulsivity: a discussion of clinical and experimental findings. *J Psychopharmacol*, 13(2):180-92. DOI:10.1177/026988119901300211

Eysenck, H. J. (1983). The roots of creativity: Cognitive ability or personality trait? *Roepers Review*, 5: 10-12.

Feinstein A. (2004) The Neuropsychiatry of Multiple Sclerosis. *Can J Psychiatry*, 49 (3): 157-163.

Feinstein A., DeLuca J., Baune B.T., Filippi M., Lassman H., (2013) Cognitive and neuropsychiatric disease manifestations in MS. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2:4-12.

Fernández, A., Marino, J. y Alderete A. (2002). Estandarización y validez conceptual del Test del Trazo en una muestra de adultos argentinos. *Revista Neurológica Argentina*, 27: 83-88.

Filippi M., Rocca M.A., Benedict R.H.B., DeLuca J., Geurts J.J.G., Rombouts S.A.R.B., Ron M., Comi G. (2010) The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 75: 2121-2128.

Fisher E., Lee J.C., Nakamura K., Rudick R.A. (2008) Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol*, 64 (3): 255-265

Fishman I., Benedict R.H.B., Bakshi R., Priore R., y Weinstock-Guttman B. (2004) Construct Validity and Frequency of Euphoria Sclerotica in Multiple Sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 16 (3): 350-356.

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 (3): 189-198.

García-Barrera M., Kamphaus R.W., Bandalos D. (2011) Theoretical and statistical derivation of a screener for the Behavioral Assessment of Executive Functions in Children. *Psychological Assessments* 3(1): 64-79.

Ghaffar O., y Feinstein A. (2007) The neuropsychiatry of multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Psychiatry*, 20: 278–285

Gioia, G., Isquith, P., Guy, S., & Kenworthy, L. (2000). *Behavior rating inventory of executive functions*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.

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

Goldstein C.J. (2010) *Test de Colores y palabras*. Tea Ediciones S.A. España.

Goldstein S., Naglieri J.A., Princiotta D., y Otero T.M. (2014) Introduction: a history of executive functioning as a theoretical and clinical construct. En Goldstein S., y Naglieri (eds.), *Handbook of Executive Functioning*, (pp 3-12) New York Heidelberg Dordrecht London.

Goverover, Y., Chiaravalloti, N., DeLuca, J. (2005). The relationship between self-awareness of neurobehavioral symptoms in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, (11): 203-212.

Grant and Berg (1948) A behavioural analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, 38: 404–411

Guyton A.C. y Hall J.E.(2011) *Tratado de fisiología médica*. Duodécima Edición. Elsevier: España.

Hausleiter I.S., Brüne M., y Juckel Georg (2009) Psychopathology in multiple sclerosis: diagnosis, prevalence and treatment. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2 (1): 13-29. DOI: 10.1177/ 1756285608100325

Hedström A.K., Olsson T., Aldfredsson L. (2015) The role of environment and lifestyle in determining the risk of Multiple Sclerosis. En La Flamme A.C. y Orian J.M. (Springer International Publishing) *Emerging and Evolving Topics of Multiple Sclerosis Pathogenesis and Treatment* (pp.87-104). Switzerland: Springer Science+Business Media

Hoogervorst ELJ, Van Winsen LML, Eikelenboom MJ, Kalkers NF, Uitdehaag BMJ, Polman CH. (2001) Comparisons of patient self-report, neurologic examination, and functional impairment in MS. *Neurology*, 56: 934 /37.

Hoggs M.M., (2011) Neuropsychological Impairment in Multiple Sclerosis. Faculty of the Graduate School of the University at Buffalo, State University of New York

Huijbregts S.C.J., Kalkers N.F., de Sonneville L.M.J., de Groot V. y Polman C.H. (2006) Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *Journal of Neurological Sciences*, 245: 187-194.

Huijbregts S.C.J., Kalkers N.F., de Sonneville L.M.J., de Groot V., Reuling I.E.W., y Polman C.H. (2004) Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*, 63: 335-339.

Jacobs R., Harvey A.S., y Anderson V. (2011) Are executive skills primary mediated by the prefrontal cortex in childhood? Examination of focal brain lesions in childhood. *Cortex*, 47: 808-824.

Julian L.J. y Arnett P.A. (2009) Relationships among anxiety, depression, and executive functioning in multiple sclerosis. *Clinical Neuropsychology* 23 (5): 794-804. DOI: 10.1080/13854040802665808

Jurado M.B., Rosselli M. (2007) The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychol Rev*, 17: 213-233. DOI 10.1007/s11065-007-9040-z

Kassubek, J., Juengling, F. D., Ecker, D., & Landwehrmeyer, G. B. (2005). Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance: A morphometric MRI analysis. *Cerebral Cortex*, 15: 846–853.

Kelip J.G. Sackeim H.A., Mann J.J. (2005) Correlates of trait impulsiveness in performance measures and neuropsychological tests. *Psychiatric Research*, 135: 191-201.

Kelly K.W., Bluth R.M., Dantzer R., Zhou J.H., Shen W.H., Johnson R.W. (2003) Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*, 17: 112-118.

Kincses Z.T., Ropele S., Jenkinson M., Khalil M., Petrovic ;, Loitfelder M., Langkammer C., Aspeck E., Wallner-Blazek M., Fuchs S., Jehna M., Schmidt R., Vécsei L., Fazekas F., Enzinger C. (2010) Lesion probability mapping to explain clinical deficits and cognitive performance in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 17(6): 681-689.

Kujala P., Portin R., y Ruutiainen J. (1997) The progress of cognitive decline in multiple sclerosis: A controlled 3-year follow-up. *Brain*, 120: 289-297.

Lacy M., Hauser M., Pliskin N., Assuras S., Valentine M.O., Reder A. (2013) The effects of a long-term interferón-beta-1b treatment on cognitive functioning in multiple sclerosis: a 16-year old longitudinal study. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(13): 1765-1772. DOI: 10.1177/1352458513485981

Lewis, S. J., Dove, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2004). Striatal contributions to working memory: A functional magnetic resonance imaging study in humans. *European Journal of Neuroscience*, 19: 755–760.

Lezak M.D., Howieson D.B., Bigler E.D., Tranel D. (2012) *Neuropsychological Assessment Fifth Edition*. New York: Oxford University Press.

Loyola-Álvarez N. (2011) Validación y confiabilidad de la escala de impulsividad de Barrat versión 11 (BIS-11) en mujeres encarceladas. Pontificia Universidad Católica del Perú. Facultad de Letras y Ciencias Humanas. Lima, Perú.

Mansson E. y Lexell J. (2004) Performance of activities of daily living in multiple sclerosis. *Disability and Rehabilitation* 26:10, 576-585, DOI: 10.1080/09638280410001684587

Middelton L.S., Denney D.R., Lynch S.G., y Parmenter B. (2006) The relationship between perceived and objective cognitive function in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21: 487-494. DOI:10.1016/j.acn.2006.06.008

Minagar A. (2014) *Multiple Sclerosis: An overview of clinical features, pathophysiology, neuroimaging, and treatment options*. Shreveport, L.A: Morgan & Claypool Life Sciences.

Monchi, O., Petrides, M., Strafella, A. P., Worsley, K. J., & Doyon, J. (2006). Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Annals of Neurology*, 59: 257–264.

Morgen K., Sammer G., Courtney S.M., Wolters T., Melchior H., Blecker C.R., Oschmann P., Kaps M., Vaitl D. (2005) Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-reminting MS. *Neuroimage*, 30: 891-898.

Naglieri, J., & Goldstein, S. (2013). *Comprehensive executive functioning inventory technical manual*. Toronto, Canada: Multi-Health Systems.

Nigg, J.T., (2000) On Inhibition/Disinhibition in Developmental Psychopathology: Views Form Cognitive and Personality Psychology and a Working Inhibition Taxonomy. *Psychological Bulletin*, 126 (2): 220-246.

Panitch HS, Hirsch RL, Schindler J, Johnson KP (1987) Treatment of multiple sclerosis with gamma interferon: exacerbations associated with activation of the immune system. *Neurology* 37(7):1097-102. DOI: 10.1212/WNL.37.7.1097.

Patten S. B., Marrie R. A. y Carta M. G. (2017) Depression in multiple sclerosis. *International Review of Psychiatry*, 29 (5): 463-472. DOI: 10.1080/09540261.2017.1322555

Patton, Stanford & Barratt. (1995). Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *Journal of Clinical Psychology*, (51): 768 -774.

Pederero-Pérez E.J. Ruiz-Sánchez De León J.M., Rojo-Mota G, Llanero Luque M., Olivar-Arroyo A., Bouso-Saiz J.C. y Puerta-García C. (2009) Versió española del Cuestionario Disejecutivo (DEX-Sp): propiedades psicométricas en adictos y población no clínica. *Adicciones*, 21 (2):155-166.

Perales J.C., Verdejo-García A., Moya M., Lozano O., Pérez-García M. (2009) Bright and dar sides of impulsivity: Performance of women with high and low trait impulsivity on neuropsychological tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31 (8): 927-944, DOI: 10.1080/13803390902758793

Phillips L.P., Henry J.D.,Nouzova E., Cooper C., Radlak B., Summers F.(2014) Difficulties with emotion regulation in multiple sclerosis: Links to executive function, mood, and quality of life. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36 (8): 831-842. DOI: 10.1080/13803395.2014.946891

Pinal Fernández B. y Perez Bravo A. (2003) Impulsividad: revisión histórica y conceptual. *Actas Esp Psiquiatr*, 31 (4): 220-230.

Pineda, D., (1996): Disfunción ejecutiva en niños con trastornos por deficiencia atencional con hiperactividad (TDAH). *Acta Neurológica Colombiana*,12: 19 - 25.

Planche V., Gibelin M., Cregut D., Pereira B., Calvelou P. (2016) Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-ramitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, (23): 282-289.

Poorras\_Betancourt M., Nuñez-Orozco L., Plascencia-Álvarez N. I., Quiñones-Aguilar S., Sauri-Suárez S. (2007) Esclerosis Múltiple. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 8 (1): 57-66.

Polman C., Reingold S., Banwell B., Planet M., Cohen J., Filippi M., et al (2011) Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions on the McDonald Criteria. *Neurol Arg*, 4(2): 102-104.

Quijano C., Agudelo Y. (2004) Relación entre la ejecución en pruebas neuropsicológicas y una escala de actividades de la vida diaria en paciente con lesión frontal. *Pensamiento Psicológico*, 8 (5): 85-93.

Ramagopalan S.V., Valdar W., Criscuoli M., DeLuca G.C., Dymnt D.A., Orton S.-M., Yee I.M., Ebers G.C., Sandovick A.D. (2009) Age of puberty and the risk of multiple sclerosis: a population based study. *European Journal of Neurology*, 16: 342-347.

Rao, S. M., Leo, G. J., Haughton, V. M., St Aubin-Faubert, P., & Bernardin, L. (1989). Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*, 39(2, Pt. 1), 161–166.

Raposo A., Mendes M., y Marques J.F. (2012) The hierarchical organization of semantic memory: Executive function in the processing of superordinate concepts. *NeuroImage*, 59: 1870-1878.

Reuter, F. Zaaraoui W., Crespy L., Fivre A., Rico A., Malikvova I., Confort-Gouny S., Cozzone P.J., Ranjeva J.P., Pelletier J., Audoin B. (2011) Cognitive impairment at the onset of multiple sclerosis: relationship to lesion location. *Multiple Sclerosis Journal* 17(6): 755-758.

Rogers, J. M. y Panegyres P.K. (2007) Cognitive impairment in multiple sclerosis: Evidence-based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience*, 14: 919-927.

Roman C.A.F. y Arnett P.A. (2016) Structural brain indices and executive functioning in multiple sclerosis: A review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38:3, 261-274.

Ropper A.H. y Brown R. H., (2007) *Principios de Neurología de: Adamas y Victor*. México: McGraw-Hill.

Rosti-Otajärvi E. y Hämäläinen P. (2016) Behavioural symptoms and impairments in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19 (1): 31-45. DOI: 10.1177/1352458512439437

Royall D.R., Lauterback E.C., Cummings J.L., Reeve A., Rummans T.A., Kaufer D.I., LaFrance W.C., Coffey C.E. (2002) Executive Control Function: A Review of Its Promise and Challenges for Clinical Research. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14: 377-405.

Schretlen, D. J. (2010). *Modified Wisconsin Card Sorting Test: M-WCST*. Professional Manual. PAR.

Servera-Barceló (2005) Modelo de autorregulación de Barkley aplicado al trastorno por déficit de atención con hiperactividad: una revisión. *Rev Neurol*, 40 (6):358-368.

Smith A. M., Walker L.A.S., Freedman M.S., DeMeulemeester C., Hogan M.J., Cameron I. (2009) fMRI investigation of disinhibition in cognitively impaired patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 281: 58-63. doi:10.1016/j.jns.2009.02.366

Suh Y., Wikert M., Dlugonski D., Sandroff B., y Motl R. W. (2011) Physical activity, social support, and depression: Possible independent and indirect associations in persons with multiple sclerosis. *Psychology, Health & Medicine*, 17 (2): 196-206. DOI: 10.1080/13548506.2011.601747

Tamnes C.K., Ostby Y., Walhovd K.B., Westlye L.T., Due-Tønnessen P., y Fjell A.M., (2010) Neuroanatomical correlates of executive functions in children and adolescents: A magnetic resonance imaging evidence. *Biological Psychiatry*, 53: 107-111.

Titov N., Dear B.B., Mc Millan D., Anderson T., Zou J., Sunderland M., (2011) Psychometric comparison of the PHQ-9 and BDI-II for measuring response during treatment of depression. *Cong Behav Ther*, 40(2): 126-36.

Tombaugh T.N., McDowell I., Kristjansson B., Hubley A.M. (1996) Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Modified MMSE (3MS): A psychometric comparison and normative data. *Psychological Assessment*, 8:1; 48-59.

Viglit-Colet, A., Morales-Vives F., Tous J. (2008) The Relationships between Functional and Dysfunctional Impulsivity and Agression across Different Samples. *The Spanish Journal of Psychology*, 11(2): 480-487.

Zaragoza G.F., Ibarra L.M., (2002) Interferón beta (IFN $\beta$ ) como tratamiento de la esclerosis múltiple. *Farmacología Hospitalaria*, 26(5): 44-54.

Zarranz J.J.. (2013). *Neurología*. Barcelona: Elsevier.

Zuckerman, M., Kuhlman, D. M., Thornquist, M., & Kiers, H. (1991). Five (or three) robust questionnaire scale factors of personality without culture. *Personality and Individual Differences*, 12: 929-941.

Zelazo P.D., Qu L., y Muller U. (2004) Hot and cool aspects of executive function: Relations in early development. En W. Schneider, R. Schumann-Hengsteler, y B. Sodialn (Eds.) *Young children's cognitive development: Interrelationships among executive function, working memory, verbal ability, and theory of mind* (pp. 771-93). Mahawah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.