

Estandarización de la batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales BaNFE-2 en muestra paraguaya con esclerosis múltiple tipo recaída remisión

Standardization of the BaNFE-2 neuropsychological battery of executive functions and frontal lobes in a Paraguayan sample with relapsing-remitting multiple sclerosis

*María Celeste Doldán¹ 

Fernando Hamuy Díaz De Bedoya² 

Belen Nacimiento³ 

Cynthia Verónica Fleitas⁴ 

Martha Sady Galeano⁵ 

María Teresa Ramírez⁶

Lourdes Gonzalez⁶

Montserrat Martinez⁶

Paola Paredes Ramírez⁶

Marta Beatriz Rolon⁷

¹Clínica Especializada en Neurociencias Física y Cognitiva (CEFYC), Departamento de Neuropsicología Cognitiva, Asunción, Paraguay

²Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto de Medicina Tropical (IMT), Asunción, Paraguay

³Instituto de Previsión Social (IPS). Asunción, Paraguay

⁴Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPBS), Asunción, Paraguay.

⁵Universidad Nacional de Asunción Facultad de Ciencias Médicas, Departamento Neurología, San Lorenzo, Paraguay

⁶Clínica Especializada en Neurociencias Física y Cognitiva (CEFYC), Departamento Psicología. Asunción, Paraguay

⁷Clínica Especializada en Neurociencias Física y Cognitiva (CEFYC), Departamento Estadística e Investigación. Asunción, Paraguay

RESUMEN

Introducción: la esclerosis múltiple (EM), enfermedad crónica del sistema nervioso (SNC), compromete significativamente la cognición. Su prevalencia en Paraguay es 9,2/100.000 habitantes, 72% con recaída remisión (EMRR) e incidencia de 2-3mujeres/hombre, afecta más a personas en edad productiva, con altos costos económicos y afectivos. **Objetivos:** caracterizar al paciente con EMRR, evaluar sus funciones ejecutivas (FEs) con BaNFE-2; establecer valores de corte ajustados al país.

Correo de Correspondencia: clinica.celestedoldan@gmail.com

Fecha de recibido: 26 de mayo de 2023

Fecha de aprobado: 19 de junio de 2023

Contribución de los autores: Doldán-Peluffo, M.C, Hamuy, F: Concepción del tema; redacción del protocolo, recolección de datos, análisis de los resultados, redacción del borrador del manuscrito, aprobación de la versión final. Nacimiento, B., Fleitas, C.V., Galeano, M.S, Ramírez, M.T, González, L, Martínez, M, Paredes-Ramírez, P, Rolón, M.B: recolección de datos, aprobación de la versión final.

Financiamiento: El estudio no tuvo financiación externa.

Conflicto de Interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.



Metodología: con fundamento en teoría de la neurociencia cognitiva, diseño no experimental, cuantitativo, descriptivo, empírico, retrospectivo y transversal; técnica psicométrica y entrevista neuropsicológica en una muestra por conveniencia de 40 pacientes, 82,5% mujeres y edad 25-55 años ($37,78 \pm 7,89$). **Resultados:** se reportaron datos demográficos y clínicos, se caracterizaron las escalas de BaNFE-2 cuya consistencia interna resultó significativa. Se obtuvo 52,5% de alteración en la escala prefrontal y 42,5% en FEs; relaciones significativas con escolaridad, discapacidad física (DF), cantidad de brotes y deterioro cognitivo (DC); diferencias significativas por sexo, escolaridad, DF y DC. Se calcularon puntuaciones tipificadas por escolaridad, $z < -1$ establece el corte entre normalidad y alteración. **Conclusión:** las pruebas de BaNFE-2 perfilan la afectación del tiempo de ejecución, atención, memoria de trabajo y FEs. Este estudio aporta baremos ajustados al país y abre una novedosa línea de investigación aplicando BaNFE-2 en EM.

Palabras claves: batería neuropsicológica BaNFE-2, esclerosis múltiple, funciones ejecutivas, Paraguay.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic, neurodegenerative, inflammatory disease of the central nervous system (CNS) that significantly compromises cognitive functions. In Paraguay, it occurs with a prevalence of 9.2/100,000 inhabitants, 72% in the clinical form of relapsing remission (RRMS) and an incidence of 2 to 3 women/men, affecting more people of productive age with high economic and emotional costs.

Objectives: To characterize the Paraguayan patient with RRMS, to assess the state of their executive functions (EFs) with the BaNFE-2 battery, and to establish cut-off values adjusted to the country. **Methods:** Research based on the theory of cognitive neuroscience of non-experimental, quantitative and descriptive design for analytical purposes. It is empirical, retrospective and cross-sectional. The psychometric technique and neuropsychological interview were used in a convenience sample of 40 patients aged 25 to 55 (37.78 ± 7.89) and 82.5% women.

Results: Demographic and clinical data of the participants were reported. The BaNFE-2 coded and normalized scales were statistically characterized, the internal consistency of which was significant. 52.5% of the alteration was obtained in the anterior prefrontal scale and 42.5% in FEs; there are significant relationships with schooling, physical disability (PD), number of outbreaks and cognitive impairment (CI); there were also significant differences by sex, education, PD and CI. Standardized scores adjusted for schooling were calculated such that $z < -1$ establishes the cutoff between normality and abnormality. **Conclusion:** BaNFE-2 battery tests profile the affectation of execution time, attention, working memory, and FEs. This study provides the adjusted scales for the country and opens a new line of research applying the BaNFE-2 battery in people with MS.

Keywords: executive functions, multiple sclerosis, neuropsychological battery BaNFE-2, Paraguay.

INTRODUCCIÓN

La EM es una enfermedad inflamatoria crónica y neurodegenerativa del SNC, caracterizada por daño tisular multifocal en el cerebro y la médula espinal^(1,2). Es la principal causa de DF no traumática en adultos jóvenes, y su curso es muy variable e impredecible.

La enfermedad conduce a síntomas motores, sensoriales y cerebelosos, así como a manifestaciones cognitivas y emocionales. Los síntomas cognitivos afectan al 40-70% de

los pacientes e involucran principalmente la atención, velocidad de procesamiento de la información, aprendizaje, memoria y las Fes^(3,4).

Las FEs, término acuñado por Lezak en 1987, refieren al conjunto de capacidades mentales que permiten una conducta eficaz, creativa y socialmente aceptada⁽⁵⁾. Se encargan de controlar, regular y planear dichas habilidades⁽⁶⁾.

La lentitud en la velocidad de procesamiento de la información, la atención y la memoria episódica son déficits cognitivos característicos de la EM recién diagnosticada. Como estas funciones impactan en los procesos de alto nivel, la detección de alteraciones en las FEs y la intervención oportuna, podrían facilitar la compensación del deterioro. La intervención eficaz engloba diversas acciones tendientes a reorganizar y/o mantener la reserva cerebral e incrementar la reserva cognitiva (FEs) mejorando, sin dudas, la calidad de vida de los pacientes⁽⁷⁾.

Paraguay se caracteriza por la escasa producción de evidencia en neuropsicología, tanto en investigación clínica como en la estandarización de tests para evaluación. Es el motivo principal de los autores para realizar este estudio. No obstante, se tienen datos epidemiológicos actualizados al año 2022 del Atlas mundial⁽⁸⁾ que registra a 855 personas con EM, esto significa una prevalencia de 9,2 casos por cada 100.000 habitantes del país, con predominancia (72%) de la variante clínica EMRR. En general, la mayoría son mujeres (64%), de origen caucásico (71%) y atravesando su ciclo laboral productivo, o sea, el 80% tiene de 21 a 50 años.

La Ley 5.809/21⁽⁹⁾ que aporta el marco regulatorio de la cobertura médica obligatoria del Estado para la detección, tratamiento y asistencia a las personas que sufren EM, ha logrado mejorar los tiempos de abordaje médico y el consecuente tratamiento, observándose en promedio 41 casos nuevos por año y el 70% de casos con acceso al tratamiento.

METODOLOGÍA

Diseño

Responde a un estudio no experimental, cuantitativo, de alcance descriptivo y con fines analíticos. Fundamentado en la teoría de la neurociencia cognitiva, tiene carácter empírico, transversal y retrospectivo.

Población y Muestra

En base a los registros, 443 personas conforman el universo de EMRR según los criterios establecidos por McDonald y Thompson en 2017. Por consentimiento voluntario, se dispone de una muestra no probabilística de tamaño 40 que permite un 9,03% para la estimación.

Instrumentos

Cuestionario que releva datos de sexo, edad, escolaridad, grado académico, estado civil, cantidad de hijos, DF evaluada exclusivamente por el médico neurólogo con la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS), lateralidad, tiempo transcurrido entre los primeros síntomas y el diagnóstico, cantidad de brotes, si tuvo CoViD-19, vacunación, actividad física y su frecuencia.

Versión oral del test de símbolos y dígitos (SDMT) es una prueba acultural, de ejecución sencilla y diseñada por Aaron Smith en 1973⁽¹⁰⁾. El puntaje se obtiene de las respuestas correctas en 90 segundos, por tanto, requiere de un veloz procesamiento de la información, escaneo visual y memoria de trabajo. Está recomendado por el MSOAC¹ -

^aMSOAC acrónimo inglés de Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium

consorcio que evalúa resultados en EM- para cribar el DC a partir del valor $z < -1,5$. En su corrección se utilizó la escala adaptada para EM en Argentina⁽¹¹⁾.

Batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales (BaNFE-2) diseñada por Flores, Ostrosky y Lozano en población mejicana⁽¹²⁾. Evalúa el compromiso de las funciones cognitivas propias de las cortezas del lóbulo frontal y permite visualizar el estado de las FEs. Se la ha utilizado ampliamente en estudios de personas con lesiones⁽¹³⁾, demencia frontotemporal o accidente cerebro vascular⁽¹⁴⁾; en niños y adolescentes estudiantes o consumidores de sustancias psicoactivas; en adultos ludópatas, agresores sexuales o con retraso mental leve; y en la validación de tests⁽¹⁵⁾.

Las 14 pruebas que la integran se caracterizan por la poca complejidad cognitiva a favor de la especificidad de la corteza del lóbulo frontal (Cuadro 1); validez y confiabilidad clínicas altas; construcción según el modelo jerárquico y siguiendo un criterio anatómico funcional soportado en estudios de neuroimagen funcional.

Cuadro 1. Mapa conceptual, escalas, funciones, pruebas e indicadores de BaNFE-2.

Escala	Función cognitiva	Prueba	Indicadores
Prefrontal anterior	Metafunciones	Metamemoria	Metamemoria
		Comprensión del sentido figurado	Selección de refranes
		Actitud abstracta	Clasificación semántica
Dorsolateral	Memoria de trabajo	Memoria de trabajo visual auto dirigida	Señalamiento auto dirigido
		Memoria de trabajo verbal-ordenamiento	Orden alfabético de palabras
		Memoria de trabajo visuoespacial-secuencial	Memoria de trabajo visuoespacial
		Secuenciación inversa	Resta consecutiva Suma consecutiva
	Funciones ejecutivas	Flexibilidad mental	Clasificación de cartas
		Planeación visuoespacial	Laberintos
		Planeación secuencial	Torre de Hanoi
		Fluidez verbal	Fluidez verbal
		Productividad	Clasificación semántica
		Control inhibitorio	Efecto stroop
Órbitomedial	Funciones básicas	Seguimiento de reglas	Laberintos
		Procesamiento riesgo-beneficio	Juego de cartas

La aplicación de las 14 pruebas genera 45 valores de puntuación cruda que se transforman en puntuación codificada. Ésta consiste en una escala del 1 al 5 según la mayor cantidad de errores cometidos en una prueba determinada y se encuentra tabulada

por rango de edad y de escolaridad. El valor 1 corresponde al nivel de errores alto, 2 al medio alto, 3 medio, 4 al medio bajo y 5 al nivel bajo de errores.

Dichas puntuaciones codificadas forman parte de una escala aditiva referida al área evaluada, de modo que se tienen las escalas órbito medial (OM) con 10, la prefrontal anterior (PFA) con 5 y dorso lateral (DL) con 30 valores, los que, a su vez, se suman para dar lugar al total de la batería o escala de FEs. Dichas 4 escalas están normalizadas según el rango de edad y de escolaridad con media (M) 100, desviación standard (DS) 15 y punto de corte a -1DS, o sea, valores menores a 85 indican la presencia de alteración en el área correspondiente.

Procedimiento

El Departamento de Neuropsicología Cognitiva de CEFYC cursó invitación a la Asociación de Pacientes con Esclerosis Múltiple y Enfermedades Desmielinizantes (APEMED), al Departamento de Enfermedades Desmielinizantes (IMT) y a neurólogos que trabajan en la atención de pacientes con la patología para participar del estudio. Aunque hubo buena repercusión, finalmente 40 personas firmaron su consentimiento para ser evaluados. Se pactaron 2 encuentros con diferencia de una semana entre ellos. En el primero se realizaron la entrevista clínica y la evaluación del deterioro cognitivo y en el siguiente, se aplicó BaNFE-2.

Análisis de datos

Los datos recabados en ambos instrumentos se volcaron a una planilla electrónica de ofimática y luego se gestionó la base de datos en el software SPSS versión 15.0 para Windows. Se generaron tablas de frecuencia, estadísticos, índice de confiabilidad, prueba K-S de normalidad, prueba t de Student, correlación no paramétrica y ANOVA. Se graficaron las puntuaciones codificadas de las pruebas, las clasificaciones diagnósticas en cada escala y las puntuaciones medias por diferentes grupos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Participantes

Se trata del grupo de 40 personas con EMRR que atraviesan su etapa laboral, o sea, entre 25 y 55 años ($37,78 \pm 7,89$ años) con prevalencia de mujeres (82,5%). La mayoría ha estudiado más de 15 años ($17,83 \pm 2,52$ años) y completado estudios universitarios. El 42,5% es soltera(o) y 45% carece de hijos ($0,92 \pm 1,01$ hijos). (Anexo, Tabla 1)

Tabla 1: Distribución de datos sociodemográficos (n=40)

variable	Categoría	n	%	M	DS
sexo	Hombre	7	17,50		
	Mujer	33	82,50		
grupo de edad (años)	25 a 32	13	32,50	37,78	7,89
	33 a 41	14	35,00		
	42 a 55	13	32,50		
grupo de escolaridad (años)	12 a 15	7	17,50	17,83	2,52
	16 a 18	14	35,00		
	19 a 22	19	47,50		
Grado académico	secundario completo	3	7,50		
	terciario completo	4	10,00		
	universitario incompleto	8	20,00		
	universitario completo	25	62,50		
estado civil	soltera(o)	17	42,50		
	casada(o)/en pareja	16	40,00		
	divorciada(o)/separada(o)	6	15,00		
	sin dato	1	2,50		
cantidad de hijos	0	18	45,00	0,92	1,01
	1	6	15,00		
	2	11	27,50		

3	2	5,00
sin dato	3	7,50

Menos de la mitad presenta un nivel preocupante de DF, según la escala EDSS, cuya media de 2,16 (DS=1,81) se considera discapacidad leve. El cribado con el test SDMT identificó 62,5% de casos con DC. El 70% se desempeña con lateralidad derecha. Entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico se calculó que en promedio transcurren 34,62 meses (DS=50,74 meses) si bien para un 42,5% de los casos, fue menor a medio año. Aunque supera las 10 apariciones, se obtuvo una media de 4,39 (DS=4,99) brotes. Por otra parte, el 45% tuvo CoViD-19 y 62,50% se ha vacunado. El 57,50% hace actividad física con una frecuencia media de 3,09 días a la semana. (Anexo, Tabla 2).

Tabla 2: Distribución de datos clínicos (n=40)

variable	categoría	n	%	M	DS
Discapacidad física	normal	8	20,00	2,16	1,81
	Baja	9	22,50		
	Leve	7	17,50		
	moderada	4	10,00		
	marcada	6	15,00		
	Grave	4	10,00		
Deterioro cognitivo	demencia	2	5,00		
	ausencia	15	37,50		
Lateralidad	presencia	25	62,50		
	derecha	28	70,00		
	izquierda	2	5,00		
	Ambas	1	2,50		
periodo de diagnóstico (meses)	sin dato	9	22,50	34,62	50,74
	menos de 1	4	10,00		
	1	4	10,00		
	2 – 3	4	10,00		
	4 – 5	5	12,50		
	6 – 12	4	10,00		
	13 - 36	8	20,00		
	más de 36	10	25,00		
Cantidad de brotes	sin dato	1	2,50	4,36	4,99
	1	7	17,50		
	2	8	20,00		
	3	10	25,00		
	4 a 9	10	25,00		
	10 o más	4	10,00		
tuvo CoViD-19	sin dato	1	2,50		
	No	22	55,00		
se vacunó	Sí	18	45,00		
	No	15	37,50		
actividad física	Sí	25	62,50		
	No	17	42,50		
Frecuencia semanal (días)	Sí	23	57,50	3,09	1,62
	1	4	10,00		
	2	4	10,00		
	3	9	22,50		
	4 a 7	6	15,00		
	no realiza	17	42,50		

Puntuación codificada de las pruebas

Las pruebas de atravesar laberintos, stroop en las formas A y B, juego de cartas y clasificación de cartas forman la escala OM que contiene 8 valores de puntuación codificada que muestran desde un nivel de error alto (1,725) en laberintos hasta el medio bajo (4,425) en el error de la clasificación de cartas. (Gráfico 1)

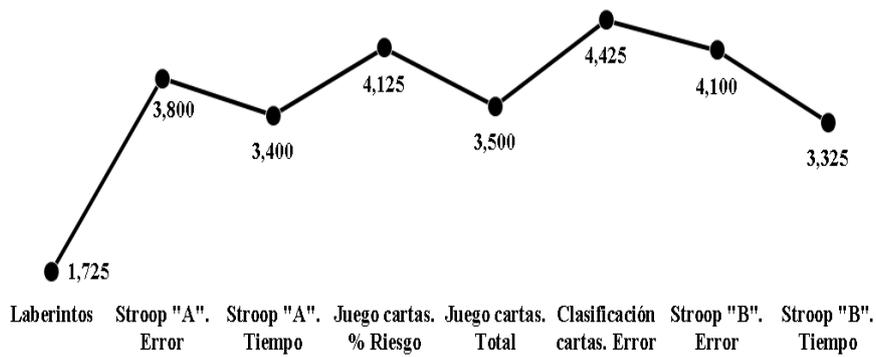


Gráfico 1: Puntuación codificada promedio en pruebas de la escala orbitomedial.

El nivel de error alto en laberintos implica menor capacidad para seguir reglas, respetar límites y planificar la ejecución motora al resolver la prueba, sin tocar o atravesar paredes ni levantar el lápiz⁽¹⁶⁾. En clasificación de cartas el nivel medio bajo indica que los participantes tuvieron flexibilidad mental para cambiar el criterio propuesto por el evaluador de la prueba⁽¹⁷⁾. En el nivel medio se encuentran las puntuaciones del tiempo en ambas formas de stroop -prueba que implica dirimir un conflicto- indicando la respuesta al control inhibitorio⁽¹⁸⁾, requerimiento de atención y velocidad de procesamiento, funciones comprometidas en EM.

La escala PFA se integra de 5 puntuaciones codificadas que corresponden a las pruebas de clasificación semántica, selección de refranes y metamemoria. Los valores se distribuyen en el espectro del nivel medio de errores, aunque el acierto de selección de refranes y el error negativo de metamemoria se acercan al nivel medio bajo. (Gráfico 2)

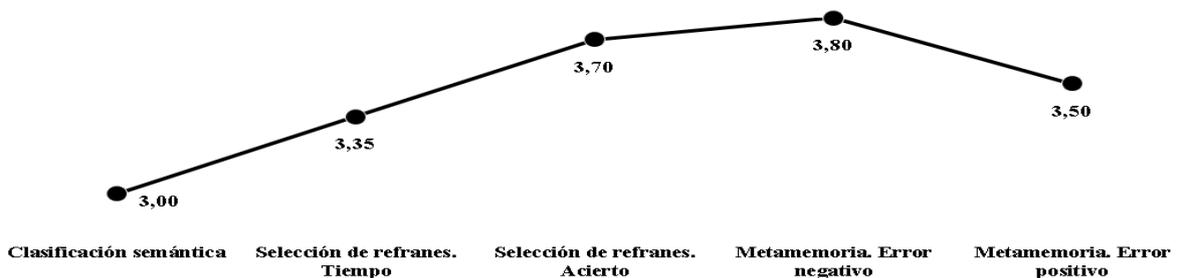


Gráfico 2: Puntuación codificada promedio en pruebas de la escala prefrontal anterior

El nivel de error medio en la prueba clasificación semántica⁽¹⁹⁾ que mide capacidades de abstracción, productividad e iniciativa- indica cuán rápidos son los participantes para ajustarse o adaptarse a nuevas condiciones externas. En la prueba de metamemoria, error negativo mide la subestimación que hacen los participantes acerca de lo que pueden aprender⁽²⁰⁾.

La escala DL se compone de las sub-escalas memoria de trabajo (MT) y FE.

La sub-escala MT comprende las pruebas señalamiento autodirigido, tres ensayos de ordenamiento alfabético, memoria de trabajo visuoespacial, dos ensayos de resta consecutiva y la suma consecutiva. Son 11 valores de puntuación codificada con mínimos en el nivel de error medio alto para suma consecutiva (2,45) y secuencia de memoria de trabajo visuoespacial (2,48) indicadores de déficit en el ordenamiento, monitoreo de la ejecución y memoria de trabajo⁽²¹⁾. El máximo de 4,18 en la perseveración de señalamiento autodirigido indica un nivel medio bajo de errores al usar la memoria de trabajo visuoespacial. (Gráfico 3)

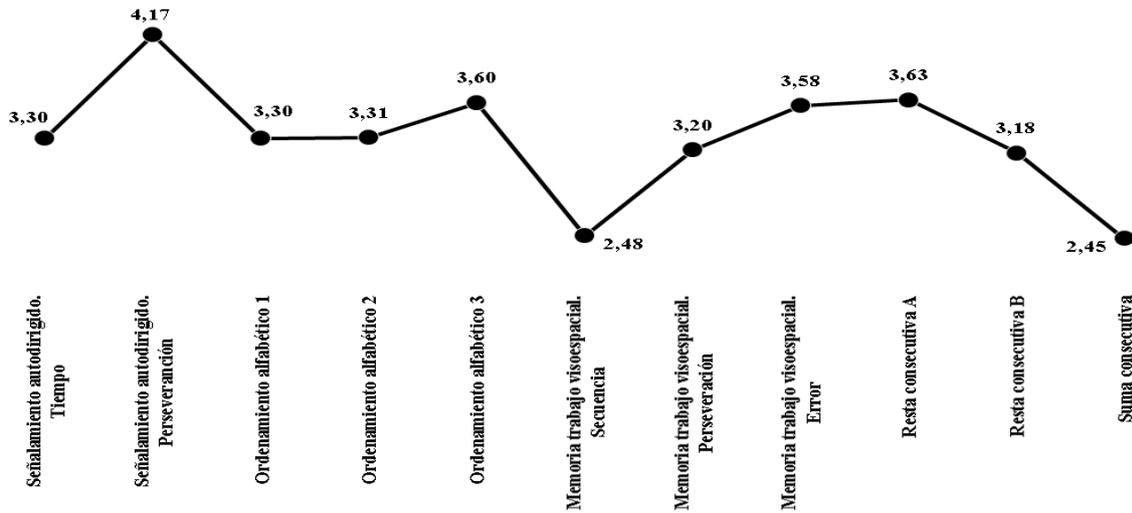


Gráfico 3: Puntuación codificada promedio en pruebas de la subescala memoria de trabajo.

En la sub-escala FE se tienen las pruebas de laberintos, clasificación de cartas, clasificación semántica, fluidez verbal y torre de Hanoi con 3 y 4 discos, las cuales reúnen 14 valores de puntuación codificada. En la prueba clasificación de cartas -que evalúa la flexibilidad mental- se halló desde el nivel medio bajo de errores en el tiempo (4,85) y la perseveración (4,975) hasta el nivel bajo (puntuación 5) en perseveración diferida. En cambio, el nivel de errores medio alto (2,5) correspondió al total de clasificación semántica lo que implica dificultad en la abstracción, iniciativa y flexibilidad mental⁽²²⁾. (Gráfico 4)

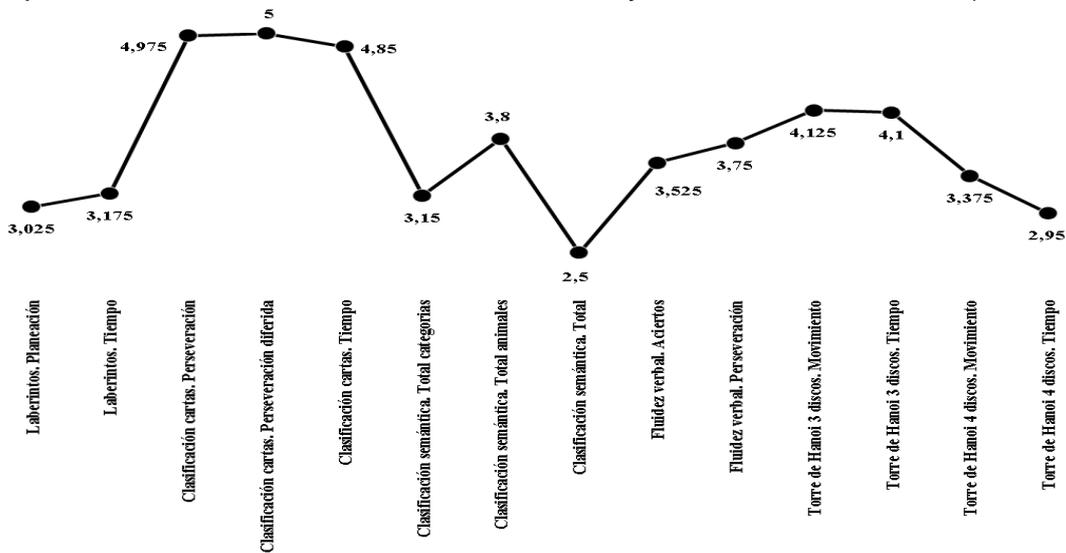


Gráfico 4: Puntuación codificada promedio en pruebas de la subescala función ejecutiva.

Puntuación normalizada de las escalas

La puntuación normalizada de las escalas se distribuyó con valores bajos en relación al grupo normativo, es decir, con mínimos muy menores a -3 DS (55 puntos) y máximos alrededor de 2 DS (130 puntos). Las puntuaciones medias se alejaron significativamente del promedio, según la prueba T, en las escalas PFA (14,1 puntos), OM (11,25 puntos) y de FE (8,8 puntos). Aunque las desviaciones típicas son altas, todas las escalas siguen la distribución normal en la prueba K-S ($p > 0,05$). (Anexo Tabla 3)

Tabla 3: Estadísticos de las escalas normalizadas

escala	Estadísticos				prueba T		prueba K-S	
	mínimo	M	máximo	DS	t	p	Z	p
OM	42	88,750	121	26,973	-2,64	,012	1,18	0,12
PFA	32	85,900	131	22,459	-3,97	,000	0,66	0,78
DL	44	95,125	131	22,474	-1,37	,178	0,76	0,61
FEs	44	91,200	130	27,434	-2,03	,049	0,98	0,29

La consistencia interna evaluada con el índice Alfa de Cronbach es mayor en las escalas OM, DL y FEs para la cual se calculó algo más de 0,8. Estos valores aumentarían si se eliminara cierto elemento, puesto que posee la menor correlación promedio con los demás elementos de la escala. (Anexo Tabla 4)

Tabla 4: Estadísticos de confiabilidad

escala	alfa	alfa si se elimina elemento	
OM	0,6993	stroop forma "A"- acierto	0,7315
PFA	0,3176	metamemoria - error positivo	0,4531
DL	0,6862	clasificación de cartas - acierto	0,6954
FEs	0,8009		158

En la clasificación diagnóstica (Gráfico 5) se encontró al 52,5% de los casos con nivel alterado en la escala PFA, justamente, la que reúne pruebas de alta demanda cognitiva como la metamemoria de mayor jerarquía ya que regula y controla a las demás funciones ejecutivas⁽²⁰⁾; luego un 35% en la OM y el 32,5% en la DL. Las tres escalas contribuyen al 42,5% de nivel alterado en FEs.

Factores asociados

La puntuación codificada de varias pruebas se asocia significativamente con la edad, los años de escolaridad, la DF, la cantidad de brotes y la puntuación obtenida en el SDMT pero no con la lateralidad. Excepto la edad, dichas correlaciones se corresponden con la puntuación normalizada de las escalas donde se integran dichas pruebas. (Anexo, Tabla 5)

Tabla 5: Correlaciones no paramétricas con las pruebas y las escalas normalizadas.

pruebas y escala	estadísticos	edad	escolaridad	DF	brotes	DC
Laberintos. Atravesar	Rho	-0,275	-0,421	-0,134	0,209	0,155
	p (1 cola)	0,043	0,003	0,206	0,101	0,170
	n	40	40	40	39	40
Stroop "A". Error	Rho	-0,029	0,069	-0,327	-0,134	0,643
	p (1 cola)	0,429	0,336	0,020	0,208	0,000
	n	40	40	40	39	40
Stroop "A". Tiempo	Rho	0,280	0,245	-0,552	-0,494	0,707
	p (1 cola)	0,040	0,064	0,000	0,001	0,000
	n	40	40	40	39	40
Stroop "A". Acierto	Rho	0,116	0,135	-0,310	-0,069	0,592
	p (1 cola)	0,238	0,203	0,026	0,337	0,000
	n	40	40	40	39	40
Juego cartas. Total	Rho	-0,084	0,193	-0,381	-0,346	0,325
	p (1 cola)	0,303	0,116	0,008	0,015	0,020
	n	40	40	40	39	40
Clasificación cartas. Error	Rho	0,361	0,205	-0,277	-0,245	0,219

	p (1 cola)	0,011	0,103	0,042	0,066	0,087
	n	40	40	40	39	40
	Rho	0,339	0,135	-0,511	-0,379	0,429
Stroop "B". Error	p (1 cola)	0,016	0,204	0,000	0,009	0,003
	n	40	40	40	39	40
	Rho	-0,035	0,241	-0,629	-0,519	0,622
Stroop "B". Tiempo	p (1 cola)	0,416	0,067	0,000	0,000	0,000
	n	40	40	40	39	40
	Rho	0,022	0,099	-0,490	-0,137	0,377
Stroop "B". Acierto	p (1 cola)	0,448	0,272	0,001	0,202	0,008
	n	40	40	40	39	40
	Rho	0,005	0,086	-0,514	-0,304	0,734
Escala OM	p (1 cola)	0,488	0,299	0,000	0,030	0,000
	n	40	40	40	39	40
	Rho	0,035	0,205	-0,085	-0,143	0,268
Clasificación semántica. # Categorías abstractas	p (1 cola)	0,415	0,102	0,300	0,192	0,047
	n	40	40	40	39	40
	Rho	-0,260	0,334	-0,343	-0,197	0,231
Selección refranes. Tiempo	p (1 cola)	0,053	0,018	0,015	0,115	0,076
	n	40	40	40	39	40
	Rho	-0,001	0,159	0,059	0,112	0,093
Selección refranes. Acierto	p (1 cola)	0,498	0,163	0,360	0,248	0,284
	n	40	40	40	39	40
	Rho	0,056	0,116	-0,066	-0,177	0,369
Metamemoria. Error positivo	p (1 cola)	0,366	0,238	0,343	0,140	0,010
	n	40	40	40	39	40
	Rho	-0,034	0,412	-0,243	-0,195	0,314
Escala PFA	p (1 cola)	,418	0,004	0,066	0,118	0,024
	n	40	40	40	39	40
	Rho	0,168	0,139	-0,205	-0,148	0,206
Señalamiento autodirigido. Tiempo	p (1 cola)	0,151	0,197	0,102	0,184	0,101
	n	40	40	40	39	40
	Rho	0,147	-0,013	0,231	-0,050	-0,279
Señalamiento autodirigido. Perseveración	p (1 cola)	0,182	0,468	0,076	0,382	0,040
	n	40	40	40	39	40
	Rho	-0,082	0,133	-0,517	-0,113	0,623
Ordenamiento alfabético. Ensayo #1	p (1 cola)	0,307	0,207	0,000	0,247	0,000
	n	40	40	40	39	40
	Rho	0,142	0,211	-0,490	-0,326	0,607
Ordenamiento alfabético. Ensayo #2	p (1 cola)	0,205	0,108	0,001	0,026	0,000
	n	36	36	36	36	36
	Rho	-0,304	-0,035	-0,121	-0,017	0,415
Ordenamiento alfabético. Ensayo #3	p (1 cola)	0,038	0,421	0,244	0,461	0,007
	n	35	35	35	35	35
	Rho	-0,143	0,048	-0,49995	-0,212	0,628
Memoria trabajo visuoespacial. Secuencia máxima	p (1 cola)	0,190	0,384	0,001	0,098	0,000
	n	40	40	40	39	40
	Rho	-0,321	-0,014	-0,248	-0,087	0,370
Memoria trabajo visuoespacial. Perseveración	p (1 cola)	0,022	0,466	0,061	0,298	0,009
	n	40	40	40	39	40
	Rho	-0,230	0,005	-0,199	-0,128	0,394
Memoria trabajo visuoespacial. Error de orden	p (1 cola)	0,077	0,489	0,110	0,218	0,006
	n	40	40	40	39	40
	Rho	-0,164	0,197	-0,365	-0,052	0,374
Resta consecutiva "A". Tiempo	p (1 cola)	0,156	0,112	0,010	0,376	0,009
	n	40	40	40	39	40
	Rho	-0,050	0,178	0,163	-0,011	0,307
Resta consecutiva "A". Acierto	p (1 cola)	0,380	0,136	0,158	0,473	0,027
	n	40	40	40	39	40
	Rho	-0,136	0,237	-0,174	0,016	0,336
Resta consecutiva "B". Tiempo	p (1 cola)	0,202	0,071	0,142	0,463	0,017
	n	40	40	40	39	40
	Rho	-0,151	0,219	-0,397	-0,161	0,518
Resta consecutiva "B". Acierto	p (1 cola)	0,176	0,087	0,006	0,164	0,000
	n	40	40	40	39	40
Suma consecutiva.	Rho	-0,505	0,095	-0,306	-0,042	0,425

Tiempo	p (1 cola)	0,000	0,279	0,028	0,400	0,003
	n	40	40	40	39	40
	Rho	-0,011	0,302	-0,132	-0,250	0,486
Suma consecutiva. Acierto	p (1 cola)	0,473	0,029	0,208	0,063	0,001
	n	40	40	40	39	40
	Rho	-0,083	0,101	-0,254	-0,003	0,483
Laberintos. Planeación sin salida	p (1 cola)	0,306	0,267	0,057	0,492	0,001
	n	40	40	40	39	40
	Rho	-0,178	0,142	-0,457	-0,104	0,447
Laberintos. Tiempo	p (1 cola)	0,136	0,191	0,002	0,264	0,002
	n	40	40	40	39	40
	Rho	0,117	0,182	-0,443	-0,235	0,578
Clasificación cartas. Acierto	p (1 cola)	0,236	0,130	0,002	0,075	0,000
	n	40	40	40	39	40
	rho	0,229	-0,056	-0,126	0,125	0,097
Clasificación cartas. Perseveración	p (1 cola)	0,077	0,365	0,219	0,225	0,276
	n	40	40	40	39	40
	rho	0,045	0,127	-0,348	-0,051	0,365
Clasificación cartas. Tiempo	p (1 cola)	0,391	0,218	0,014	0,379	0,010
	n	40	40	40	39	40
	rho	0,068	0,161	-0,357	-0,071	0,368
Clasificación semántica. Total categorías	p (1 cola)	0,338	0,161	0,012	0,335	0,010
	n	40	40	40	39	40
	rho	-0,253	-0,090	-0,132	-0,073	0,341
Clasificación semántica. Total animales	p (1 cola)	0,058	0,291	0,209	0,328	0,016
	n	40	40	40	39	40
	rho	0,193	0,168	-0,245	-0,141	0,388
Clasificación semántica. Total	p (1 cola)	0,117	0,150	0,064	0,196	0,007
	n	40	40	40	39	40
	rho	0,290	0,218	-0,217	-0,220	0,291
Fluidez verbal. Aciertos	p (1 cola)	0,035	0,088	0,089	0,089	0,034
	n	40	40	40	39	40
	rho	0,001	0,196	-0,179	-0,149	0,274
Fluidez verbal. Perseveración	p (1 cola)	0,498	0,113	0,135	0,182	0,044
	n	40	40	40	39	40
	rho	0,185	0,267	-0,175	-0,135	0,002
Torre Hanoi 3 discos. Tiempo	p (1 cola)	0,126	0,048	0,140	0,207	0,495
	n	40	40	40	39	40
	rho	0,081	-0,164	-0,193	-0,191	0,163
Torre Hanoi 4 discos. Movimiento	p (1 cola)	0,310	0,156	0,117	0,123	0,158
	n	40	40	40	39	40
	rho	-0,149	0,027	-0,204	-0,109	0,279
Torre Hanoi 4 discos. Tiempo	p (1 cola)	0,180	0,435	0,104	0,254	0,041
	n	40	40	40	39	40
	rho	0,026	0,313	-0,394	-0,359	0,699
Escala DL	p (1 cola)	0,437	0,025	0,006	0,013	0,000
	n	40	40	40	39	40
	rho	0,041	0,316	-0,475	-0,420	0,756
Escala FEs	p (1 cola)	0,400	0,024	0,001	0,004	0,000
	N	40	40	40	39	40

La independencia entre los procesos cognitivos y la lateralidad ya fue hallada por Cristiano et al.⁽²³⁾ en una muestra de universitarios sanos.

En efecto, la edad correlaciona en sentido inverso con laberintos (OM) y las pruebas de la escala DL -resta consecutiva, memoria de trabajo visuoespacial y ordenamiento alfabético-, o sea, la mayor edad predice un menor rendimiento. Se afectan la función básica de seguimiento de reglas y las FEs de secuenciación inversa, memoria de trabajo visuoespacial y verbal.

Es un hecho que, en relación a la edad, las capacidades cognitivas siguen un patrón de aumento, estabilización y decaída^(24,25). Los participantes de este estudio se ubican en la etapa estable explicando así la ausencia de correlación con las escalas normalizadas.

Los años de estudio correlacionan significativamente y en sentido positivo con las escalas PFA ($p<0,01$), DL y de FEs ($p<0,05$). Esto resulta de la correlación con las pruebas selección de refranes (PFA), torre de Hanoi y resta consecutiva, ambas de la DL. Es decir, en esta muestra la mayor escolaridad predice un mejor rendimiento en los tests propuestos y mantiene conservadas las funciones de comprensión del sentido figurado, planeación secuencial y secuenciación inversa. La influencia de la educación es tal que Ardila y Ostrosky⁽²⁶⁾ recomiendan distinguir grupos de diferente nivel en las normas de pruebas neuropsicológicas. Estudios sobre la sustancia blanca⁽²⁷⁾ han establecido que el nivel educativo tiene un efecto protector de la progresión del DC.

La DF y la cantidad de brotes correlacionan significativamente y en sentido inverso con las escalas OM, DL y de FEs ($p<0,01$). O sea, mayor DF y/o más cantidad de brotes, condicionan mayor nivel de error en las pruebas que involucran funciones básicas, funciones ejecutivas y metamemoria. Así, se tienen las pruebas efecto stroop, juego de cartas (OM), selección de refranes (PFA), clasificación de cartas, laberintos, suma consecutiva, clasificación semántica, memoria de trabajo visuoespacial y ordenamiento alfabético de la escala DL.

La puntuación obtenida en el SDMT, indicador de DC en EM, presentó correlaciones directas significativas ($p<0,05$) con la escala OM y muy significativas ($p<0,01$) con PFA, DL y de FEs. Es un indicador obvio de que el menor nivel de error en las pruebas (mejor rendimiento) se relaciona con menor DC. Las relaciones se establecieron con stroop y juego de cartas de la escala OM; clasificación semántica y metamemoria de la PFA; y todas las pruebas de la DL. Entonces, la presencia de DC afecta las funciones básicas (OM) pero aún más las funciones ejecutivas (DL) y la de metamemoria (PFA).

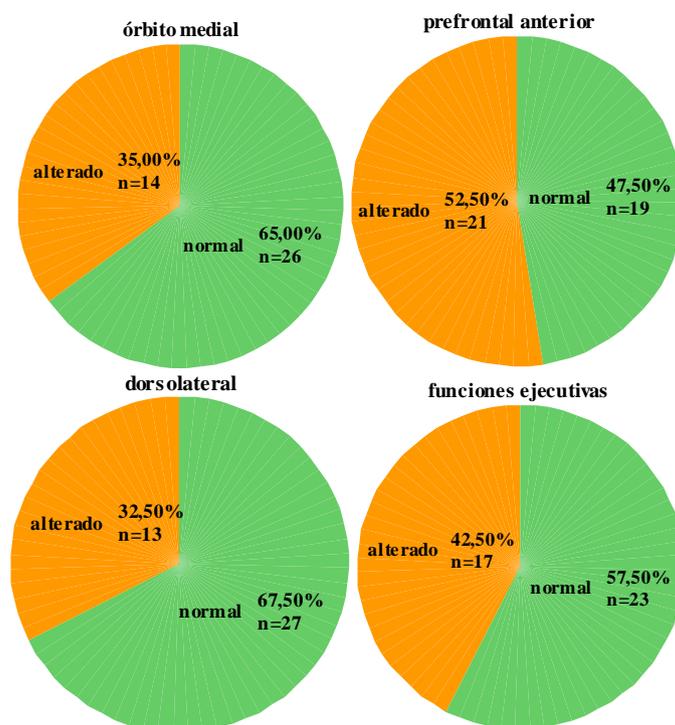


Gráfico 5: Clasificación diagnóstica por escala de BaNFE-2.

Factores diferenciales

Además, en las puntuaciones codificadas y normalizadas se encontraron diferencias estadísticamente significativas por edad, sexo, escolaridad, DF y DC.

El grupo con 25 a 32 años de edad obtuvo menor puntuación codificada -mayor nivel de error- significativa ($p<0,01$) en relación a los demás participantes en las pruebas stroop

(OM) y suma consecutiva (DL). También se diferenció significativamente ($p < 0,05$) del grupo con 33 a 41 años por menor puntuación codificada en clasificación de cartas (OM) y por mayor puntuación (menor nivel de error) en ordenamiento alfabético (DL). Esto no resultó suficiente para considerar a la edad como un factor diferencial en las escalas de BaNFE-2.

La media de la escala OM fue significativamente mayor ($t=2,28$; $gl=38$; $p=0,03$) en las mujeres por 24,26 puntos. El efecto del sexo mujer se halló en las pruebas laberintos ($t=3,77$; $gl=32$; $p=0,00$), stroop ($t=3,53$; $gl=38$; $p=0,00$), selección de refranes ($t=2,44$; $gl=38$; $p=0,02$), ordenamiento alfabético ($t=2,93$; $gl=38$; $p=0,02$) y torre de Hanoi 4 discos ($t=2,50$; $gl=38$; $p=0,02$). Es probable que lo hallado provenga de la desigual proporción presente en la muestra. Sin embargo, por neuroimagen se ha encontrado la activación de esta corteza en la selección y toma de decisiones evidenciando la relevancia emocional sobre la conducta⁽²⁸⁾. (Gráfico 6)

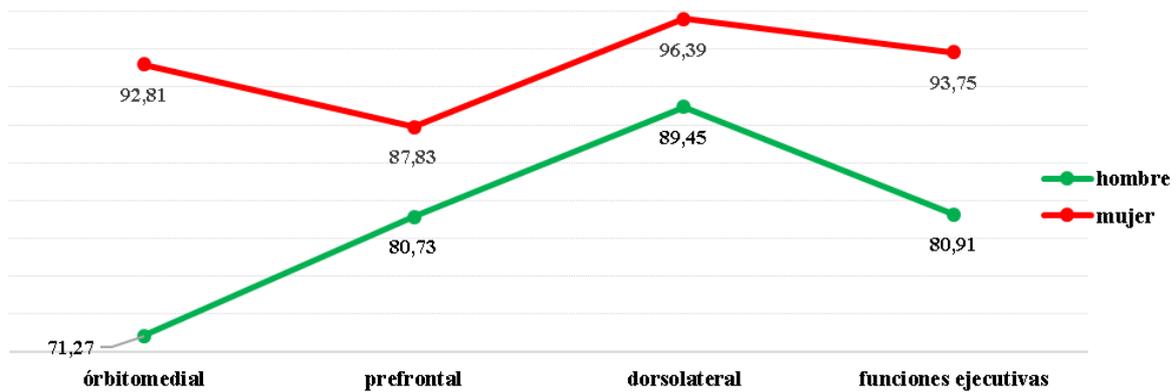


Gráfico 6: Medias de las escalas de BaNFE-2 por sexo.

El grupo con 12 a 15 años de escolaridad obtuvo menor promedio en todas las escalas que los participantes con más tiempo de estudio formal. Se halló diferencia significativa en las pruebas laberintos ($F=6,61$; $gl=2y37$; $p=0,02$) de OM y selección de refranes ($F=3,61$; $gl=2y37$; $p=0,03$) de PFA. Incluso, hubo diferencia inter-grupos en PFA y DL pero solamente los 27,62 puntos globales en la escala PFA resultó estadísticamente significativo ($F=4,64$; $gl=2y37$; $p=0,02$). La educación aporta reserva cognitiva que permite tolerar mayor daño antes de evidenciar clínicamente el deterioro en EM⁽²⁹⁾. (Gráfico 7)

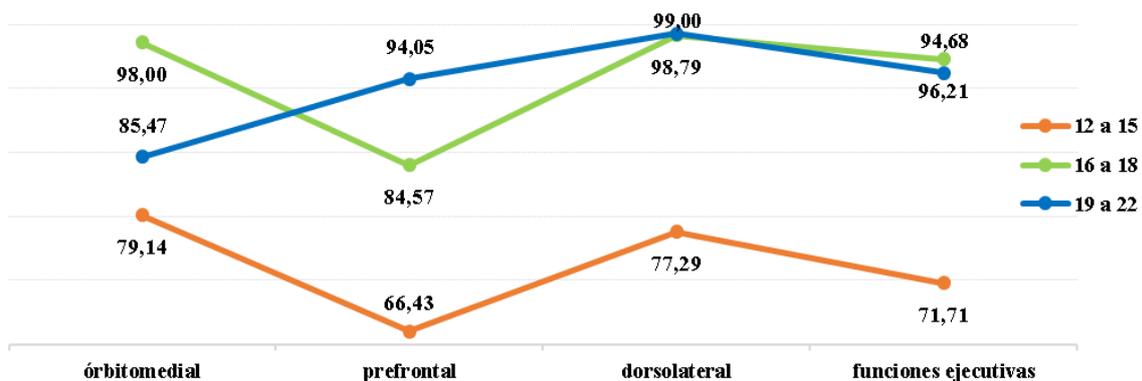


Gráfico 7: Medias de las escalas de BaNFE-2 por grupo de escolaridad.

Los pacientes con DF normal a moderada, es decir, de 0 a 3 en la escala EDSS, se diferenciaron de los más comprometidos en las escalas OM, DL y de FEs (Gráfico 8). No se halló significación estadística en la puntuación normalizada de la escala PFA ni en las pruebas que la componen. Se encontraron diferencias significativas en las pruebas

señalamiento autodirigido ($F=2,90$; $gl=2y37$; $p=0,04$), memoria de trabajo visuoespacial ($F=3,67$; $gl=2y37$; $p=0,02$), resta consecutiva ($F=3,24$; $gl=2y37$; $p=0,03$), laberintos ($F=4,29$; $gl=2y37$; $p=0,01$) y clasificación de cartas ($F=6,68$; $gl=2y37$; $p=0,00$) todas de la escala DL e insuficientes para la significación global. Las diferencias significativas en stroop ($F=3,58$; $gl=2y37$; $p=0,02$) y juego de cartas ($F=3,59$; $gl=2y37$; $p=0,02$) contribuyeron a la significación global de la escala OM ($F=3,75$; $gl=2y37$; $p=0,01$). Las funciones implicadas, control inhibitorio y seguimiento de reglas, sufren el efecto de la DF.

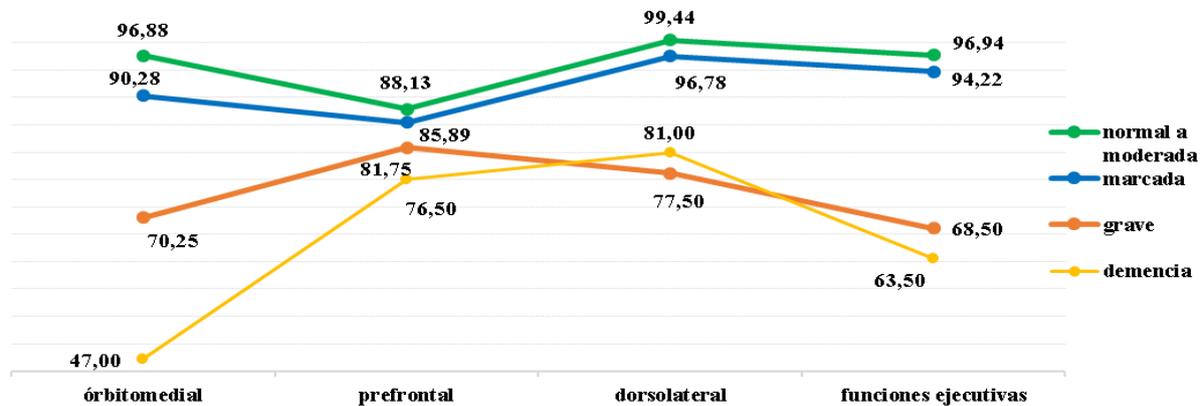


Gráfico 8: Medias de las escalas de BaNFE-2 por DF.

La presencia de DC determinó puntuaciones codificadas más bajas y significativamente diferentes en las pruebas stroop ($t=4,93$; $gl=37$; $p=0,00$) de la OM; metamemoria ($t=2,62$; $gl=38$; $p=0,01$) de la PFA y las asociadas a las FEs de la escala DL: señalamiento autodirigido ($t=2,41$; $gl=38$; $p=0,02$), ordenamiento alfabético ($t=4,23$; $gl=37$; $p=0,00$), secuencia máxima ($t=3,93$; $gl=34$; $p=0,00$), memoria de trabajo visuoespacial ($t=4,7$; $gl=35$; $p=0,00$), resta consecutiva ($t=4,21$; $gl=38$; $p=0,00$), torre de Hanoi 4 discos ($t=2,26$; $gl=38$; $p=0,03$) y laberintos ($t=2,88$; $gl=38$; $p=0,01$). Se establecieron diferencias estadísticamente significativas en todas las escalas, desde la más alta (37,87 puntos) en la escala de FEs ($t=6,75$; $gl=36$; $p=0,0$), luego 33,77 puntos en la OM ($t=5,86$; $gl=31$; $p=0,00$); de 30,20 puntos en la escala DL ($t=6,24$; $gl=38$; $p=0,00$) y la menor de 15,41 puntos en PFA ($t=2,20$; $gl=38$; $p=0,03$). De modo que el DC es un factor de impacto sobre las funciones más elementales a las más jerárquicas⁽³⁰⁾.

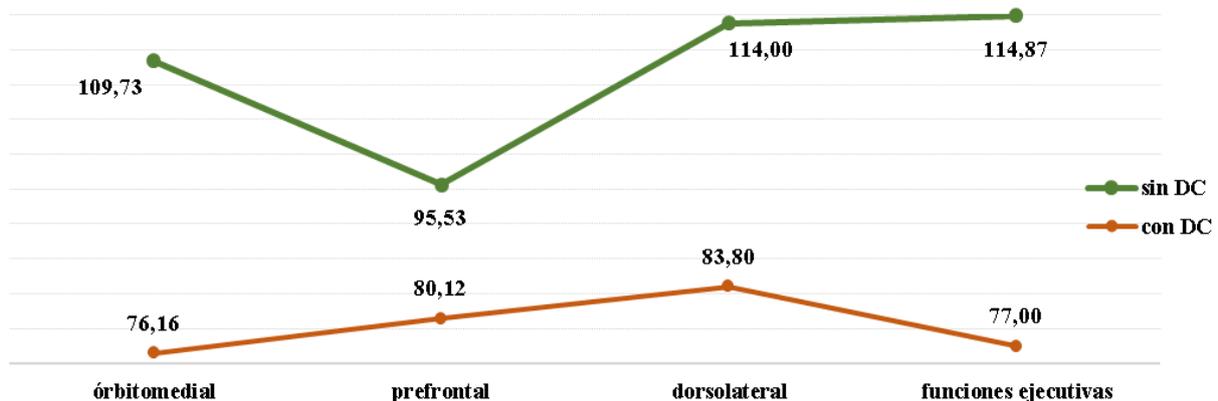


Gráfico 9: Medias de las escalas de BaNFE-2 por DC.

Transformación de puntuaciones naturales

La adaptación del instrumento a la población clínica bajo estudio comprendió el cálculo de nuevos parámetros ajustados a la escolaridad (Anexo, Tabla 6), la

transformación de puntuaciones naturales en típicas y el establecimiento de categorías diagnósticas.

Tabla 6: Parámetros de las escalas por grupo de escolaridad (años)

escolaridad	12 a 15 n=7		16 a 18 n=14		19 a 22 n=19	
	M	DS	M	DS	M	DS
OM	186,29	18,53	196,29	9,19	190,05	15,11
PFA	14,509	3,43	17,21	2,89	18,50	3,17
DL	174,86	39,22	207,29	28,50	206,21	23,43
FEs	375,64	51,75	420,79	34,52	414,76	38,96

Para los últimos pasos se mantuvo el criterio propuesto en BaNFE-2, estos son, M=100, DS=15 y la puntuación menor a 85 clasifica como alterado. (Anexo, Tablas 7 al 9)

Tabla 7: Puntuaciones tipificada, natural y normal estándar para grupo de escolaridad 12 a 15 años.

puntuación tipificada	puntuación natural				clasificación diagnóstica	normal standard
	OM	PFA	DL	FEs		
55	131	4	57	220	alterado	Z= -3
60	137	5	70	238		Z= -2,67
65	143	7	83	255		Z= -2,33
70	149	8	96	272		Z= -2
75	155	9	109	289		Z= -1,67
80	162	10	123	307		Z= -1,33
85	168	11	136	324		Z= -1
90	174	12	149	341	Z= -0,67	
95	180	13	162	358	Z= -0,33	
100	186	15	175	376		Z=0
105	192	16	188	393	normal	Z= 0,33
110	199	17	201	410		Z= 0,67
115	205	18	214	427		Z= 1
120	211	19	227	445		Z= 1,33
125	217	20	240	462		Z= 1,67
130	223	21	253	479		Z= 2
135	230	23	266	496		Z= 2,33
140	236	24	279	514		Z= 2,67
145	242	25	293	531		Z= 3

Tabla 8: Puntuación tipificada y natural para grupo de escolaridad 16 a 18 años

puntuación tipificada	puntuación natural				clasificación diagnóstica	normal standard
	OM	PFA	DL	FEs		
55	169	9	122	317	alterado	Z= -3
60	172	10	131	329		Z= -2,67
65	175	10	141	340		Z= -2,33
70	178	11	150	352		Z= -2
75	181	12	160	363		Z= -1,67
80	184	13	169	375		Z= -1,33
85	187	14	179	386	normal	Z= -1
90	190	15	188	398		Z= -0,67
95	193	16	198	409		Z= -0,33
100	196	17	207	421		Z=0
105	199	18	217	432		Z= 0,33
110	202	19	226	444		Z= 0,67
115	205	20	236	455		Z= 1
120	209	21	245	467		Z= 1,33
125	212	22	255	478		Z= 1,67
130	215	23	264	490		Z= 2
135	218	24	274	501		Z= 2,33
140	221	25	283	513		Z= 2,67
145	224	26	293	524		Z= 3

Tabla 9: Puntuación tipificada y natural para grupo de escolaridad 19 a 22 años.

puntuación tipificada	puntuación natural				clasificación diagnóstica	normal standard
	OM	PFA	DL	FE		
55	145	9	136	298	alterado	Z= -3
60	150	10	144	311		Z= -2,67
65	155	11	152	324		Z= -2,33
70	160	12	159	337		Z= -2
75	165	13	167	350		Z= -1,67
80	170	14	175	363		Z= -1,33
85	175	15	183	376	normal	Z= -1
90	180	16	191	389		Z= -0,67
95	185	17	198	402		Z= -0,33
100	190	19	206	415		Z=0
105	195	20	214	428		Z= 0,33
110	200	21	222	441		Z= 0,67
115	205	22	230	454		Z= 1
120	210	23	237	467		Z= 1,33
125	215	24	245	480		Z= 1,67
130	220	25	253	493		Z= 2
135	225	26	261	506		Z= 2,33
140	230	27	269	519		Z= 2,67
145	235	28	277	532		Z= 3

Con esta transformación, en la clasificación diagnóstica (Gráfico 10) aumenta considerablemente la proporción de casos normales, aunque sigue habiendo más casos de alteración en la escala PFA. No obstante, en cada escala ambas clasificaciones correlacionan significativamente ($p < 0,01$). La disminución de casos con alteración es menor en la escala DL (17,5%) y mayor en la PFA (30%) resultando para todas diferencias estadísticamente muy significativas ($p < 0,006$).

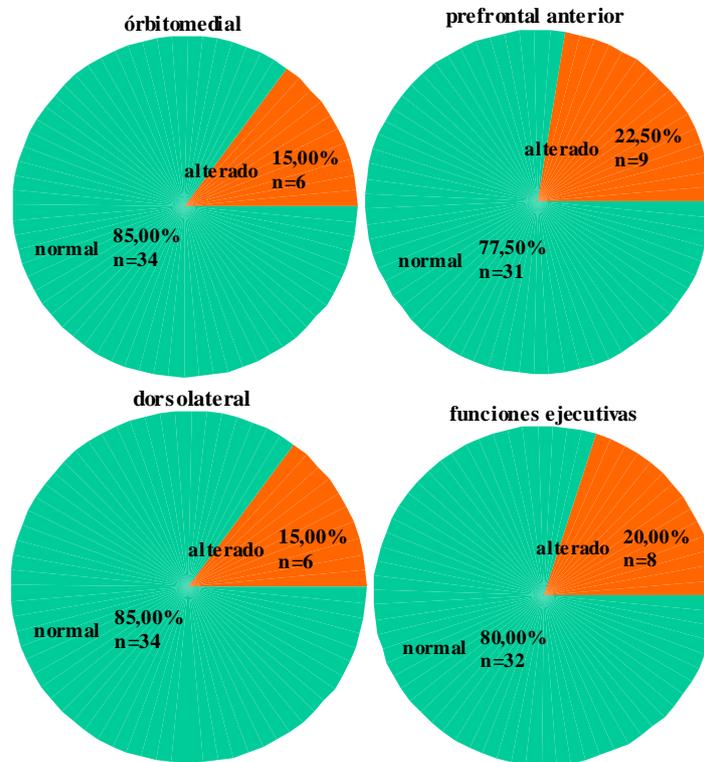


Gráfico 10: Clasificación diagnóstica por escala.

CONCLUSIONES

Lo hallado en esta muestra no difiere de lo que menciona la literatura sobre cognición en personas con EM. Los pacientes con DC mostraron alteraciones específicas en las diferentes áreas medidas por BaNFE-2. Es así que se encontró afectación de la atención que involucra control inhibitorio (stroop) en el área OM, la dificultad en el aprendizaje, el juicio predictivo y el control sobre la estrategia de memoria (metamemoria) en el área PFA, memoria de trabajo visuoespacial en el área DL y las FE que implican la planificación secuencial para alcanzar una meta específica y el tiempo.

Como los participantes presentan EMRR, la cantidad de brotes no refleja tanto las secuelas cognitivas como sí lo hace la DF en todas las áreas y con énfasis en la DL involucrando a cuatro pruebas de la subescala MT y tres en la subescala FE.

Se ha visto que el nivel educativo es un factor protector para la comisión de errores y perseveraciones.

La batería BaNFE-2 tiene como ventaja reflejar mediante las pruebas el área del lóbulo frontal afectado por la EM, en el sentido de fallas en el tiempo que evidencian la baja velocidad de procesamiento de la información, la atención, la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas.

Este estudio aporta una novedosa línea de investigación, no realizada hasta el momento, al evaluar las FE en esta población objetivo y proporcionar baremos ajustados al país.

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes y sus familiares por la participación incondicional, tiempo y esfuerzo.
 A los miembros de APEMED por la difusión del proyecto.
 A Enrique Díaz Benza (h) por el inestimable apoyo

Referencias bibliográficas

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*, 2008; 372, 1502–1517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)
2. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, Rocca MA. Multiple sclerosis. *Nature reviews Disease Primers*, 2018; 4(1): 43. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>
3. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 2008; 7(12): 1139–1151. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X)
4. Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*. 2011; 24(3): 244–249. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328346a43b>
5. Tirapu Ustárrroz J, Muñoz Céspedes JM, Pelegrín Valero C. Executive Functions: The need for the integration of concepts. *Rev Neurol* 2002; 34: 673-85.
6. Burgess PW. Theory and methodology in executive functions research. En P. Rabbit (ed.) *Methodology of frontal and executive function*. London: Psychology Press. 1997(pp. 81-111).
7. Sumowski, JF, Benedict R, Enzinger C, Filippi M, Geurts JJ, Hamalainen P, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology* 2018; 90, 278–288.
8. Multiple Sclerosis International Federation (2022): Atlas de esclerosis múltiple. 2022. <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology>
9. Ley N° 5.809 de 31 de Mayo de 2017, que Establece cobertura médica dentro del sistema sanitario nacional para el tratamiento de esclerosis múltiple (EM). Disponible en <http://www.bacn.gov.py/leyes> , <http://digesto.senado.gov.py/ups/leyes/9740.pdf>
10. Smith A. Symbol Digit Modalities Test. Western Psychological Services. Los Ángeles, California. Versión española 2002. TEA Ediciones SA, Madrid, España, 1973.
11. Vanotti, S. Smerbeck A, Benedict RHB, Cáceres F. A new assessment tool for patients with multiple sclerosis from Spanish-speaking countries: validation of the Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) in Argentina, *The Clinical Neuropsychologist*, 2016. DOI: 10.1080/13854046.2016.1184317
12. Flores Lázaro JC, Ostrosky Shejet F, Lozano Gutiérrez A. Batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales BaNFE-2. Manual Moderno. 2017.
13. Trabajos del 1er Congreso de la Sociedad Colombiana de Neuropsicología (2018) *Revista Iberoamericana de Neuropsicología*
14. Trabajos del III Congreso Iberoamericano de Neuropsicología. *Revista Iberoamericana de Neuropsicología*, 2020.
15. Ruiz FJ, García Martín MB, Suárez Falcón JC, Bedoya Valderrama L, Segura Vargas MA, Peña Vargas A, et al. Development and initial validation of the Generalized Tracking Questionnaire. *PLoS ONE* 2020; 15(6): e0234393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234393>
16. Stuss DT, Levine B. Adult Clinical Neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology*, 2002; 53, 401-433.
17. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 2001; 24: 67-202.
18. Markela Lerenc J, Ille N, Kaiser S, Fiedler P, Mundt C, Weisbrod, M. Prefrontal cingulate activation during executive control: which comes first? *Brain Research and Cognitive Brain Research*, 2004; 3: 278-287.
19. Delis DC, Squire LR, Birhle A, Massman P. Componential analysis of problem-solving ability: performance of patients with frontal lobe damage and amnesic patients on a new sorting test. *Neuropsychologia*, 1992; 30: 683-697.

20. Fernández Duque D, Baird JA, Posner M. Executive attention and metacognitive regulation. *Consciousness and Cognition*, 2000; 9: 288-307.
21. Petrides M. The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Experimental Brain Reserach*, 2000; 133, 44-54.
22. Perani D, Schnur T, Tettamanti M, Gorno-Tempini M, Cappa SF, Fazio F. Word and picture matching: a PET study of semantic category effects. *Neuropsychologia* 1999; 37: 293-306.
23. Cristiano Bello S, Monroy Valero LE, Rincón CF. Funcionamiento ejecutivo por áreas asociado a tipos de lateralidad en universitarios. *Neurología Argentina* 2019; 1(4): 192–201. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2019.08.004>
24. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Hannay HJ, Fischer JS. *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford. 4 edition, 2004.
25. Spreen O, Strauss E. 3a edición: *A compendium of neuropsychological tests, Administration, norms and commentary*. New York: Oxford. 2006.
26. Ardila A, Ostrosky F. *Guía para el diagnóstico neuropsicológico*. E-book. 2012.
27. Pinter D, et al. Higher Education Moderates the Effect of T2 Lesion Load and Third Ventricle Width on Cognition in Multiple Sclerosis. *PLoS ONE* 2014; 9(1) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087567>
28. Elliot R, Dola RJ, Frith CD. Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimagen studies. *Cerebral Cortex*, 2000; 10: 308-317.
29. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*. 2002; 8: 448-60. 10.1017/S1355617702813248.
30. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Hakiki B, Giannini M, et al. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2010; 31 (Suppl 2): S211–S214. DOI 10.1007/s10072-010-0376-4