



**CARACTERIZACIÓN DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS MÚLTIPLE DE UNA COHORTE EN BOGOTA, COLOMBIA**

Autor

Laura Milena Abella Morales

Director

Dra. Paola Andrea Ortiz Salas

Título a obtener

Neuróloga

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Neurología

Universidad del Rosario

Bogotá – Colombia

2026

Caracterización de las funciones ejecutivas en pacientes con Esclerosis múltiple de una cohorte de Bogotá, Colombia

Autor:

Dra. Laura Milena Abella Morales MD

Tutores

Dra. Paola Andrea Ortiz Salas MD, Esp, PhD candidata

Dr. José Bareño MD, MSc PhD candidato

Laura Fernanda Romero Ps MSc

Gina Paola Hernandez Brango Ps MSc

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Postgrado Médico quirúrgico

Neurología

Universidad del Rosario

Bogotá – Colombia

2026

Identificación del Proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Caracterización de las funciones en pacientes con Esclerosis múltiple de una cohorte en Bogotá, Colombia

Instituciones participantes: Medicarte IPS - Grupo de Investigación Medicarte (GIM)

Tipo de investigación: Estudio observacional analítico de corte transversal

Investigador principal: Dra. Laura Milena Abella Morales

Investigadores asociados: Laura Fernanda Romero Ps MSc, Gina Paola Hernandez Brango Ps MSc

Asesor clínico o temático: Dra. Paola Andrea Ortiz Salas MD, Esp, PhD candidata

Asesor metodológico: Dr. José Bareño MD, MSc, PhD candidato.

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

A mi Familia y mi querida Co-Residente

Profesores y tutores

Universidad del Rosario.

Medicarte, Bogotá

Tabla de contenido

RESUMEN	9
1. Introducción	10
1.1. Planteamiento del problema	10
1.2. Justificación.....	11
2. Pregunta de Investigación	12
3. Marco teórico.....	13
3.1. Memoria	13
3.2. Funciones Ejecutivas	14
3.3. Esclerosis múltiple	18
4. Objetivos.....	26
4.1. Objetivo general	26
4.2. Objetivos específicos	26
5. Metodología	27
5.1. Tipo y diseño de estudio	27
5.2. Población	27
5.3. Tamaño de muestra	27
5.4. Hipótesis	27
5.5. Criterios de selección	28
5.6. Variables	28
5.7. Plan de análisis.....	32
5.8. Proceso recolección de la información	33
5.9 Control de sesgos.....	34
6. Aspectos éticos.....	36
7. Resultados	37
7.1. Datos obtenidos.....	37
7.2. Características sociodemográficas.....	37
7.3. Caracterización clínica	37
7.4. Caracterización Neuropsicológica.....	38
8. Discusión.....	51
9. Conclusiones	55
10. Referencias.....	57
11. Anexos EM	64
10 Anexos - Escalas de evaluación Cognitiva	64

Índice de Tablas

<i>Tabla 1. Criterios de Mc Donald 2017</i>	18
<i>Tabla 2. Estudios con mayor compromiso de funcion ejecutiva en EM</i>	22
<i>Tabla 3. Pruebas aplicadas en los estudios</i>	23
<i>Tabla 4. Operacionalizacion de variables</i>	28

Índice de Resultados

<i>Resultados I. Tabla 1 – Variables sociodemográficas y clínicas</i>	<i>38</i>
<i>Resultados II. Tabla 2 A - Función cognitiva y ejecutiva global.....</i>	<i>40</i>
<i>Resultados IV. Tabla 3 A - Memoria explícita verbal global.....</i>	<i>41</i>
<i>Resultados III. Tabla 2 B - Función cognitiva y ejecutiva por tiempo de evolución y escala EDSS</i>	<i>43</i>
<i>Resultados V. Tabla 3 B - Memoria explícita verbal por tiempo de evolución y escala EDSS.....</i>	<i>45</i>
<i>Resultados VI. Tabla 4 A - Función cognitiva y ejecutiva por comorbilidades y nivel educativo.....</i>	<i>49</i>
<i>Resultados VII. Tabla 4 B - Memoria explícita verbal por comorbilidades y nivel educativo</i>	<i>50</i>

Índice de Anexos

<i>Anexo 1. Escala EDSS</i>	64
<i>Anexo 2. Evaluacion cognitiva general: MOCA - Montreal Cognitive Assessment</i>	65
<i>Anexo 3. Evaluación Función ejecutiva 1: WAIS-IV - Escala de inteligencia de Wechsler para adultos IV</i>	66
<i>Anexo 4. Evaluacion Funcion ejecutiva 2: Prueba de Fluidez verbal fonológica</i>	68
<i>Anexo 5. Evaluación Función ejecutiva 3: WCST - Wisconsin Card Sorting Test:</i>	69
<i>Anexo 6. Evaluación Función ejecutiva 4: Stroop Test</i>	70
<i>Anexo 7. Evaluación Función ejecutiva 5: Torre de Londres:</i>	72
<i>Anexo 8. Evaluación Memoria Explicita</i>	73
<i>Anexo 9. Evaluación Memoria de trabajo:</i>	76

RESUMEN

Introducción: La Esclerosis Múltiple (EM) presenta una variabilidad clínica amplia, incluyendo el compromiso de la función ejecutiva. Se ha descrito compromiso principal de la inhibición, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva. Las funciones ejecutivas son habilidades mentales complejas indispensables para el ejercicio laboral y académico, y su compromiso se ha relacionado con menor empleabilidad, y calidad de vida.

Objetivo: Describir el comportamiento de las funciones ejecutivas de los pacientes con Esclerosis Múltiple.

Metodología: Estudio observacional analítico de corte transversal de un grupo de pacientes con esclerosis múltiple de un programa de enfermedades desmielinizantes en Bogotá, que consultaron del 2021 al 2024. Los datos se obtuvieron retrospectivamente, y se analizaron globalmente y posteriormente por subgrupos clínicos y demográficos.

Resultados: Se analizó una muestra de 69 sujetos, con edad media de 40.7 años, predominio del género femenino (70%).

El test MoCA promedio fue 26.2 (DE 3.6), con deterioro cognitivo leve en el nivel educativo medio. Se identificó menor desempeño del control inhibitorio en más de 10 años de enfermedad; en planeación del grupo con EDSS alto; en memoria de trabajo y fluidez en el nivel educativo medio; y en fluidez y control inhibitorio en aquellos con comorbilidad cardiometabólica.

Conclusiones: Las características de la población son similares a la descrita en la literatura. Se documenta impacto de la severidad de la enfermedad, nivel educativo, y comorbilidad cardiometabólica en el desempeño de las pruebas. Fortalece la necesidad de ampliar la evaluación para favorecer una rehabilitación dirigida

Palabras Clave: Esclerosis Múltiple, Función cognitiva, Función ejecutiva, Trastornos de memoria.

1. Introducción

1.1. Planteamiento del problema

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad de distribución mundial. En Colombia, la prevalencia estimada de esclerosis múltiple para el periodo de 2009 - 2013 fue de 7,52 por cada 100.000 personas, con una razón mujer: hombre promedio de 2,38 para el mismo periodo (1). Se presenta principalmente en adultos jóvenes, quienes corresponden a población productiva y reproductiva. Además es la enfermedad neurológica progresiva más común en adultos jóvenes a nivel mundial (2).

La EM se asocia con diversos factores de riesgo que desencadenan una respuesta inmune dirigida contra el sistema nervioso central (SNC), generando procesos inflamatorios, desmielinizantes y pérdida axonal. Estas alteraciones producen múltiples síntomas y presentaciones clínicas, entre las más comunes la neuritis óptica, y los síndromes de tallo y de médula espinal. El compromiso cognitivo se ha identificado desde etapas tempranas de la enfermedad, con una frecuencia reportada hasta el 70% de los casos (3). Asimismo, se ha descrito que el compromiso cognitivo temprano es un predictor para conversión a EM clínicamente definida y posible progresión hacia discapacidad (4).

Dentro de las funciones cognitivas, las funciones ejecutivas se encuentran entre las más frecuentemente afectadas, se describe una prevalencia de 45-65%. Sin embargo, no está claramente establecido cuáles funciones específicas se afectan en mayor medida, esto en relación a la amplia diversidad de pruebas, no se ha caracterizado completamente este compromiso en la EM (5).

Las funciones ejecutivas constituyen un conjunto de habilidades complejas que permiten al individuo planificar, integrar, organizar, autorregular su conducta y orientar su comportamiento hacia la resolución de problemas y la toma de decisiones (6). Se ha demostrado que el compromiso de las funciones ejecutivas en los pacientes con EM afecta negativamente su calidad de vida, funcionalidad y desempeño laboral.

Además, las funciones ejecutivas guardan una estrecha relación con la memoria, particularmente con sus procesos de funcionamiento, más que con su contenido, tanto para memoria de corto como de largo plazo (7). Por ejemplo, influyen en la capacidad de recuperación de la memoria episódica, lo cual condiciona su habilidad para adaptarse y solucionar problemas, ya que la memoria episódica es importante para el desarrollo y el funcionamiento social, porque proporciona información sobre soluciones y experiencias previas que pueden aplicarse a situaciones o problemas del presente (8)

Estas funciones son esenciales para muchas de las habilidades consideradas clave para el éxito en el siglo XXI, como la creatividad, flexibilidad cognitiva, el autocontrol y la disciplina. Así mismo, permiten manipular mentalmente las ideas con rapidez y flexibilidad, reflexionar antes de actuar, adaptarse a circunstancias nuevas o desafiantes, resistir impulsos y mantener la atención en objetivos específicos (9)

Las personas con mejor desempeño ejecutivo disfrutan de una mejor calidad de vida. Por el contrario, el deterioro de estas funciones puede afectar diferentes aspectos de la vida. En el ámbito de la salud física, una pobre función ejecutiva se asocia con obesidad, comer en exceso, abuso de sustancias y pobre adherencia al tratamiento. Desde el punto de vista académico las funciones ejecutivas impactan más en la disposición académica y rendimiento escolar que el IQ o las habilidades básicas de lectura o matemáticas. En el contexto laboral, estas funciones determinan el éxito laboral, ya que una función ejecutiva deficiente condiciona una baja productividad y dificultad en conseguir y mantener un trabajo. También puede afectar relaciones interpersonales, incluyendo las de pareja, debido a mayor impulsividad. Finalmente, se ha relacionado con problemas sociales como comportamiento imprudente, violencia y estallidos emocionales (9)

1.2. Justificación

En la EM es bien conocido el compromiso temprano de las funciones cognitivas, y donde destacan las funciones ejecutivas. Existen pocos estudios que evalúen de manera específica el amplio grupo de las funciones ejecutivas en personas con EM; por lo tanto, actualmente no se ha establecido un patrón característico de disfunción ejecutiva (5). Asimismo, existe amplia variedad de pruebas en la evaluación neuropsicológica, y los estudios que analizan estas funciones difieren en los instrumentos empleados, lo cual dificulta alcanzar un consenso.

Las funciones ejecutivas son habilidades mentales complejas que facilitan la resolución de problemas, la toma de decisiones y la ejecución simultánea de múltiples actividades de la vida diaria. Además, son indispensables para un adecuado ejercicio laboral, en este sentido, el compromiso de estas en los pacientes con EM se ha relacionado con menor empleabilidad, y disminución en la calidad de vida (10). Se han descrito diversos factores de riesgo para el deterioro cognitivo, desde la edad, sexo, rasgos de personalidad, y comportamientos relacionados con la salud y factores genéticos. De igual forma la reserva cognitiva es un factor pronóstico para mejor rendimiento cognitivo (10).

Las funciones ejecutivas pueden mejorarse en cualquier etapa de la vida, desde la infancia hasta la vejez. Se han encontrado resultados favorables en la mejoría de funciones ejecutivas en adultos mayores mediante la mejoría de la capacidad física, así como resultados prometedores con el entrenamiento computarizado. También, el bilingüismo parece acelerar el desarrollo de funciones ejecutivas durante la infancia y contribuir a la preservación por más tiempo durante el envejecimiento, aunque su principal beneficio parece ser en mejoría de la velocidad de procesamiento. Dado que las funciones ejecutivas son susceptibles de entrenamiento y pueden mejorar en cualquier edad por muchos diferentes abordajes de entrenamiento y práctica (9), resulta crucial identificar el perfil de fallas ejecutivas en pacientes con EM. Esto permitiría orientar programas de rehabilitación dirigidos y diseñar estrategias que favorezcan el adecuado desempeño y mantenimiento de calidad de vida de estos pacientes desde el inicio de la enfermedad.

2. Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las características y comportamiento de las funciones ejecutivas según factores sociodemográficos y clínicos en pacientes con esclerosis múltiple atendidos en el programa de enfermedad desmielinizante en Bogotá-Colombia durante el periodo enero 2021-enero 2024?

3. Marco teórico

La EM es una enfermedad del SNC en donde además de tener importante compromiso motor sensitivo y visual, los pacientes enfrentan síntomas del área cognitiva, especialmente de las funciones ejecutivas, lo cual afecta de forma importante su calidad de vida y desempeño laboral.

Las funciones cognitivas se dividen en dominios de desempeño cognitivo, y cada una consta de varios subdominios que corresponden a componentes de habilidades. El origen de los dominios está ligado inicialmente a la localización de las áreas cerebrales en las cuales los procesos se llevan a cabo. Hay varias formas de clasificar los dominios, una de ellas es por procesos, tales como sensación, percepción, habilidades motoras y construcción, atención y concentración, lenguaje, memoria, y funciones ejecutivas (11) Para el presente proyecto se abordarán únicamente los dominios de memoria y funciones ejecutivas.

3.1. Memoria

La memoria es el dominio cognitivo que permite el aprendizaje, ya que almacena información, y está basado en tres procesos, la codificación, consolidación y evocación. La codificación procesa la información recibida por estímulos sensoriales, la consolidación realiza el almacenamiento, y la evocación permite acceder y recuperar conscientemente la información que se almacena. La memoria se puede clasificar de acuerdo al tiempo en 3 grupos, primero la memoria inmediata tiene duración de pocos segundos; después la memoria de corto plazo con una duración de segundos a minutos y además se relaciona con la memoria de trabajo (parte de las funciones ejecutivas) y finalmente la memoria a largo plazo que tiene duración de horas a años, esta última se puede separar en declarativa y no declarativa (12).

La memoria **declarativa o explícita** corresponde a la información consciente que puede ser verbalizada y modificarse o deteriorarse, y se divide en dos categorías, la memoria semántica o enciclopédica, que permite el manejo de información conceptual, y la memoria episódica la cual almacena información sobre hechos puntuales que tienen una relación espaciotemporal (12), por ello en otras referencias la conocen también como memoria autobiográfica episódica (13).

La memoria **no declarativa** o implícita corresponde a un proceso inconsciente, no verbalizable y con baja probabilidad de cambio en el tiempo. Esta se divide en cuatro grupos: la memoria procedimental, el priming, la memoria asociativa y la no asociativa. La primera permite el aprendizaje de destrezas motoras, el priming facilita procesar información a la cual previamente se ha expuesto el sujeto, la memoria asociativa requiere una previa relación causa-efecto generando cambios de conducta, y la memoria no asociativa permite la modificación del comportamiento solo con la exposición a estímulos, sin una previa exposición (12).

Todos estos procesos no funcionan de forma independiente, de hecho, se conectan. Por ejemplo, se describe que, para el almacenaje, y el acceso a la memoria episódica, intervienen diferentes funciones como la atención, orientación tiempo-espacio y las funciones ejecutivas (8). Desde

la neuroanatomía, se han descrito circuitos de la corteza prefrontal que se vinculan con las funciones ejecutivas, y también por medio de neuroimagen funcional se ha vinculado la corteza frontal con la memoria episódica y otros procesos como la memoria de trabajo (7,8). Se ha propuesto que existe una influencia de la función ejecutiva sobre la memoria episódica (8,14). Las funciones ejecutivas, pero especialmente la memoria de trabajo, tiene un papel importante en almacenaje y recuperación de la memoria episódica o explícita (11). Este sistema permite acceder a información previamente almacenada para recuperarla y manipularla (8). Para la recuperación se logra con la ayuda de pistas lo cual es un mecanismo de un proceso de búsqueda y recuperación, conocido también como búsqueda activo ejecutiva (tareas que implican acceso rápido a vocabulario y habilidad de organizar y procesar la información a partir de claves fonológicas y semánticas), y corresponde a una estrategia de la función ejecutiva que involucra representaciones conceptuales para establecer claves mnemónicas, y activar la búsqueda hasta llegar a la memoria específica (8,9). Para completar este proceso se debe mantener el objeto de búsqueda con la memoria de trabajo, por ello, la función ejecutiva es necesaria para la memoria episódica (8). Entonces, se puede deducir que el compromiso de la función ejecutiva va a afectar la memoria episódica, como se ha descrito en condiciones neurodegenerativas como demencia asociada a enfermedad de Parkinson (15). Precisamente el estudio realizado por Meléndez et al (8), evidencia que la función ejecutiva está claramente involucrada en la recuperación de la memoria episódica.

3.2. Funciones Ejecutivas

También se les conoce como control ejecutivo o control cognitivo, corresponde a una familia de procesos de arriba hacia abajo esenciales para la salud física y mental, el éxito académico y en la vida, y para el desarrollo cognitivo, social y psicológico (9). Son el grupo de habilidades cognitivas complejas que permiten organizar la información, planear, manejar y resolver problemas, y posibilita la comprensión de conceptos complejos o abstractos, y de idear, ejecutar, revisar y retroalimentar acciones y decisiones. (5,12). Además, las funciones ejecutivas manejan y controlan otras habilidades cognitivas como la atención y la memoria, y también permite modificar patrones comportamentales y adaptarse a las situaciones nuevas y complejas de cada día (16). Por lo tanto, permite actualizar y manipular mentalmente la información para inhibir lo irrelevante para la meta actual, auto-monitorización y adaptar conductas apropiadas al contexto. La disfunción ejecutiva tendrá unas consecuencias en la vida diaria que incluye planeación inefectiva y desorganización (17).

La corteza prefrontal es la región más asociada a las funciones ejecutivas, y esta es la región más desarrollada en humanos comparado con otros primates. La corteza prefrontal tiene 3 subdivisiones: medial, dorsolateral y orbitofrontal. Estas áreas reciben aferencias de otras regiones corticales parietales y temporales, además del hipocampo, corteza cingulada, sustancia nigra y del tálamo, especialmente del núcleo medial dorsal. Finalmente, la interconexión con otras estructuras corticales y subcorticales se completa con proyecciones de la corteza prefrontal hacia el núcleo dorsal medial, la amígdala, núcleo septal, núcleos de la base e hipotálamo (16).

La corteza orbitofrontal es fundamental para la modulación y planificación de la conducta con base en el procesamiento emocional y sensorial. La corteza dorsolateral tiene dos regiones de procesamiento prefrontal, la región dorsolateral y la región ventrolateral. En la primera se procesa información espacial y se manipula temporalmente la información, en la segunda involucra información no espacial y permite mantenimiento de la información a corto plazo. La corteza cingulada anterior trabaja con la corteza prefrontal dorsolateral, y tiene como función principal, la motivación y la ejecución final de la conducta dirigida a una acción cuando la corteza dorsolateral toma la decisión (12).

Las habilidades ejecutivas evolucionan en la infancia y adolescencia con la mielinización y sinaptogénesis de los lóbulos frontales. Estas funciones requieren de la corteza prefrontal, pero incluyen además la corteza parietal, ganglios basales, tálamo y cerebelo. Asimismo, las funciones ejecutivas se pueden comprometer en caso de lesión de la sustancia blanca o alteraciones de los sistemas neurotransmisores (17).

Hay tres funciones centrales, la inhibición, la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva o cambio de tarea, con base en estas se apoyan unas funciones de mayor orden como son el razonamiento, la solución de problemas y la planeación (9), y otros autores incluyen además el pensamiento estratégico, habilidad conceptual (abstracción), cambio de comportamiento y la fluidez (5,16–18).

3.2.1. Memoria de trabajo

Mantiene la información durante la realización de otra función cognitiva, permite manipular información de forma consciente y utilizarla para resolución de problemas y multitareas. Esta información puede ser de cualquier modalidad sensorial, incluyendo información verbal y no verbal (11). Tiene una capacidad/duración limitada de segundos a minutos, por lo cual nueva información puede causar pérdida de la información inicial, sin embargo, la memoria de trabajo puede pasar a ser memoria de largo plazo, pero esto requiere un procesamiento o una supresión del estímulo de la memoria de trabajo para su codificación (16–18).

Se describió la corteza frontotemporal dorsolateral como aquella que almacenaba y mantenía la representación de la memoria de trabajo basándose en estudios en primates, sin embargo, por medio de neuroimágenes en humanos no se ha encontrado una actividad similar en esta zona con este tipo de tareas. Otras investigaciones indican que la corteza orbitofrontal media el control ejecutivo para coordinación de múltiples procesos de memoria de trabajo (16). Se ha descrito que el funcionamiento de la memoria de trabajo es posible gracias a una red de la corteza prefrontal dorsolateral, en conexión con los lóbulos parietal, temporal y occipital (12).

Se ha evaluado con la prueba n-back en el que el individuo debe indicar si el estímulo presentado encaja con uno mostrado previamente, y conforme aumenta el n, la tarea es más demandante (16). Otras formas de evaluación es la repetición de dígitos en reversa, o deletrear al revés la palabra “MUNDO”, ambas evaluaciones verbales, y como evaluación visual se realiza con la prueba de secuencia de movimientos inversos o PASAT (12).

La disfunción de la memoria de trabajo causa disminución en el rendimiento de todas las tareas, tanto en tiempo como en eficacia, y presenta falta de persistencia en tareas motoras (12).

3.2.2. Control inhibitorio

Interactúa con el control cognitivo y la memoria de trabajo para monitorizar comportamientos adaptativos como retener o suprimir una respuesta automática, previamente aprendida que no es relevante o inapropiada, o suprimir la recuperación de la memoria de información irrelevante (12,16).

Se ha reconocido que la corteza prefrontal ejerce control inhibitorio sobre otras áreas cerebrales (16), específicamente las lesiones de la corteza orbitofrontal se ha relacionado con desinhibición, además de cambios de personalidad entre otros síntomas (17).

Pacientes con desinhibición cognitiva tienen dificultad ignorando estímulos irrelevantes, se presentan fácilmente distráctiles, impulsivos, imprudentes, hiperactivos, pobre interés o percepción de normas de comportamiento social, e incontinencia emocional. En casos avanzados presentan comportamiento de exploración, conductas de utilización (coger objetos sin propósito), ecolalia o ecopraxia. La evaluación puede realizarse con tareas de “go / no go” en las que el paciente debe responder a determinado estímulo y reteniendo una respuesta a un estímulo externo, son pruebas como el Stroop test y como el Flanker task (17).

3.2.3. Flexibilidad cognitiva

También conocido como el cambio de tarea, una habilidad para adaptarse a los cambios del ambiente y producir nuevas ideas que generen innovación y promueva el crecimiento y descubrimiento, e incluso permite pensar en alternativas para la resolución de problemas. Permite modificar intencionalmente la atención, el pensamiento y el comportamiento en respuesta al cambio de circunstancias y necesidades, manejando eventos imprevistos e inesperados. Esta habilidad se apoya en el control inhibitorio y la memoria de trabajo (12,16)

Los pacientes con déficit en el cambio de tarea o inflexibilidad cognitiva, reportan dificultades con multitareas y presentan pensamiento rígido, y a la evaluación pueden presentar pensamientos o comportamientos perseverantes, alteración para la atención alternante, y fracaso en lograr tareas novedosas. Además, son rutinarios, monótonos e irritables ante los cambios (12,17)

Algunas pruebas para evaluarla son “The Luria manual sequencing task” y con “trail-making task” (17). Una prueba sencilla y rápida para su evaluación es la fluidez de diseños de Ruff (12). También puede evaluarse con el WCST (Wisconsin Card sorting Test), el cual requiere habilidades como conceptualización de criterios de clasificación, realización de hipótesis de los criterios, supervisión del rendimiento y retroalimentación para modificar estrategias cuando la regla cambia. A pesar de los importantes avances de las neurociencias en la comprensión de la inteligencia humana, las bases neurales de la flexibilidad cognitiva aún deben ser caracterizados (16).

Como parte de la flexibilidad cognitiva, está la fluencia verbal y visual, que significa la capacidad de pensar, autorregular y monitorizar las propias respuestas, y de cambiarlas en función de requerimientos externos. La fluencia verbal puede ser semántica o fonética, y la fluencia visual permite la generación de diseños. El compromiso de esta función se presenta con bloqueos durante el lenguaje espontáneo, discursos poco elaborados y conducta

perseverativa. Se evalúa con pruebas de fluencia fonética y semántica (FAS-COWA), o el test de diseño de Ruff (12).

3.2.4. Planeación

Es un nivel cognitivo alto que involucra procesos ejecutivos para la formulación, evaluación y selección de acciones para lograr un objetivo. Se ha asociado con la función de la corteza prefrontal dorsolateral, pero con importante colaboración orbitofrontal y del cíngulo anterior, dado la presencia de aspectos conductuales, emocionales y motivacionales (16). En casos de disfunción, se presentan impulsivos, de comportamiento errático, y con limitación para realización de actividades instrumentales de la vida diaria (12).

Se puede explorar con diferentes pruebas como el dibujo del reloj, la copia de figuras simples del pentágono del MMSE o el cubo del MOCA, la copia de figuras complejas como la de Rey. Pruebas más profundas como la torre de Londres, esta prueba se apoya en la memoria de trabajo, o la torre de Hanoi (12,18).

3.2.5. Razonamiento

Es el centro del proceso de generalización, abstracción y conceptualización que permite la formación de conceptos, generación de categorías y creatividad. Su función está ligada a la corteza dorsolateral dado que depende de conocimiento semántico, que se vincula con la capacidad intelectual y el nivel educativo. Por ello es importante diferenciar entre la alteración de la abstracción con la baja escolaridad. Casos con alteración de la abstracción presentan un pensamiento concreto con poca capacidad de inferencia y un pobre juicio (12).

La lesión de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda se ha asociado con limitación en habilidad de razonar (16). La exploración puede realizarse por medio de la interpretación de refranes o pruebas de semejanza, o con la prueba de Wisconsin Card Sorting Test para la interpretación de conceptos e inferencias (12).

3.2.6. Iniciación

Se relaciona con el grado de motivación para el inicio de una conducta determinada. Requiere de una autogeneración de la actividad mental. Entonces las cortezas del cíngulo anterior y la dorsolateral permiten la unión entre el control central emocional y la elaboración del acto motor. Los pacientes con disfunción de la iniciación se presentan apáticos, indiferentes, escasa capacidad de reacción a estímulos externos, y pueden presentar conductas de imitación. El aplanamiento afectivo interfiere con un raciocinio y juicio adecuados.

Se evalúa con la medición de tiempos de realización de todas las pruebas cognitivas aplicadas, especialmente las de planeación. El hallazgo en disfunción es prolongación de los tiempos y pruebas inconclusas o incompletas (12).

3.2.7. Solución de problemas

El proceso de trabajar sobre detalles de un problema para llegar a la solución. Puede incluir operaciones matemáticas o sistemáticas, y pueden ser un indicador del pensamiento crítico de una persona (16).

3.3. Esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad inflamatoria y desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) con una prevalencia en Suramérica de 1.48 a 17.1/100.000 habitantes (1). En Colombia, durante el periodo de 2009- 2013, se calculó una prevalencia de 7.52 por cada 100.000 habitantes, siendo Bogotá la principal concentración de afectados, seguida de los departamentos del Quindío y Risaralda (1).

Los afectados más frecuentes con EM se sitúan como jóvenes con 20-40 años quienes presentan gran discapacidad, con secuelas visuales, motoras, de la marcha y del control de los esfínteres, entre otras, lo que conduce a altos índices de morbilidad entre las personas en edad productiva (3).

El 80% de los casos de EM presentan una variante denominada Esclerosis Múltiple Recaída Remisión (EMRR) y se caracteriza por la aparición de síntomas clínicos recurrentes seguidos de una recuperación total o parcial. Después de 10-15 años de enfermedad, este patrón se vuelve progresivo en la mitad de los enfermos no tratados, tiempo durante el cual ocurre un deterioro progresivo por un período de años, que define una etapa de la enfermedad conocida como Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP). En aproximadamente el 15% de los pacientes con EM, la progresión de la enfermedad se presenta desde el inicio lo que se conoce como EM Primaria Progresiva (EMPP) (4).

El proceso de diagnóstico implica obtener evidencia de un examen clínico, historial médico, pruebas de laboratorio e imágenes de resonancia magnética (RM). Dado que hasta el momento no existe ninguna prueba patognomónica, en pacientes con un cuadro clínico típico se utilizan los criterios de McDonald, 2017 (Tabla 1), para establecer el diagnóstico con certeza: requieren la demostración de lesiones del SNC diseminadas en el espacio (DIS) y el tiempo (DIT) y la exclusión de otras enfermedades neurológicas que puedan tener una presentación similar a la EM (23)

Tabla 1. Criterios de Mc Donald 2017

Ataques clínicos	Número de lesiones	Datos adicionales para el Diagnostico
≥ 2	≥ 2	Ninguno
≥ 2	1	Ninguno
≥ 2	1	Diseminación en espacio demostrado por un ataque clínico adicional que implique otro sitio del sistema nervioso central (SNC), o por resonancia magnética (RNM).

1	≥ 2	Diseminación en tiempo demostrado por un ataque clínico adicional o por RNM, o por RNM, o Demostración de bandas oligoclonales específicas
1	1	Diseminación en espacio demostrado por un ataque clínico adicional que implique otro sitio del SNC, o por RNM. Y Diseminación en tiempo demostrado por un ataque clínico adicional o por RNM, o por RNM, o Demostración de bandas oligoclonales específicas

Fuente: (19)

3.3.1. Epidemiología y factores de riesgo

Para 2010 en EEUU una estimación de prevalencia de 309,2 por 100,000 habitantes (2), lo cual indica que afecta aproximadamente 900.000 personas en EEUU (20,21). La prevalencia aumenta en latitudes mayores, lo cual se ha relacionado con la menor exposición solar en esa zona (20).

Habitualmente se presenta en adultos de 20-30 años, y hay un predominio de presentación en las mujeres con una tasa de 3 a 1 respecto a los hombres (21). Una revisión sistemática de 2013 reportó que la mayoría de características clínicas son similares entre series de pacientes de Latinoamérica, Europa y África, como la mayor prevalencia en mujeres, fenotipo recaída remisión como la más frecuente y edad de inicio alrededor de los 30 años, sin embargo el curso de la enfermedad es más agresivo en el Norte de África respecto a Europa y Latinoamérica (22).

La causa de esta enfermedad aún no es clara, pero se han identificado factores genéticos (HLA-DR1) y ambientales que se asocian con su presentación, como niveles de vitamina D, radiación UV, infección por virus Epstein-Barr, fumar tabaco, obesidad infantil (20).

3.3.2. Clínica

Puede presentarse mono o polisintomática, con visión borrosa asociado a dolor en relación a neuritis óptica unilateral encontrando defecto pupilar aferente, también alteraciones sensitivas, debilidad e incluso ataxia e hiperreflexia debido a mielitis parcial, y es de igual forma frecuente encontrar síndromes de tallo tales como oftalmoplejía internuclear, vértigo, pérdida auditiva y alteraciones sensitivas faciales (20). La sintomatología puede incluir también espasticidad, fatiga, temblor, disfunción vesical e intestinal, depresión y labilidad emocional, dolor, deterioro cognitivo y disfunción sexual (23).

Desde el debut de la enfermedad se va a encontrar en la resonancia magnética atrofia progresiva y se identifica compromiso cognitivo (24).

Las recaídas generalmente se desarrollan en periodo de horas a días hasta alcanzar una meseta y posteriormente se recuperan gradualmente (24). “Un ataque clínico o recaída se define como el episodio clínico único con síntomas y hallazgos objetivos que reflejan un evento inflamatorio desmielinizante focal o multifocal en el SNC, desarrollado agudo o subagudo, con duración de al menos 24 horas, con o sin recuperación, y la ausencia de fiebre o infección”(20). Además,

también pueden presentarse cuadros de exacerbación de los síntomas, donde estos se repiten, con una corta duración en el transcurso del día, puede haber episodios de pseudoexacerbación en los que desencadenantes como el calor, la fiebre o infecciones pueden llevar a reaparición de síntomas de una exacerbación previa (25).

Posterior a 10-15 años del inicio de la enfermedad con patrón recaída remisión, se va a presentar el fenotipo de EM secundaria progresiva donde la enfermedad progresa lentamente. En un 5-15 % de los casos la progresión se va a presentar desde el inicio y se conoce como EM primaria progresiva, llevando a discapacidad progresiva con compromiso de un sistema neuronal dominante, la presentación más frecuente es la paraparesia espástica progresiva, pero otras presentaciones son la ataxia sensitiva, cerebelosa, fallas cognitivas y pérdida visual progresiva (24).

En la evaluación de cada paciente es importante realizar la EDSS, escala del estado de discapacidad, tiene un puntaje de 0 a 10, calificando la evaluación neurológica 8 sistemas funcionales: piramidal, cerebeloso, tallo, sensitivo, esfínter, visual, cerebral y otros, además evalúa la capacidad de llevar a cabo actividades de la vida diaria y permite medir y comparar temporalmente a los pacientes con EM (26,27).

3.3.3. Funciones Cognitivas

El deterioro cognitivo es común en la EM, afectando 43-70% de los casos, y generalmente es una causa de discapacidad y de detrimento socioeconómico en estos pacientes. Paralelamente aumenta la morbilidad y se asocia con disminución en la participación y funcionalidad social, en actividades de la vida diaria, empleo, e incluso afecta la toma de decisiones y adherencia al tratamiento. Adicionalmente, el deterioro cognitivo se asocia con mayor tasa de desempleo y menor puntaje en escalas de calidad de vida (10,28). En Europa, un estudio transversal en 9 países mostró que sólo el 35,8% de los pacientes con EM tenían empleo (29).

Recientemente se ha considerado que el deterioro cognitivo puede ser una manifestación temprana de la enfermedad (29). Aparece de forma gradual, en todos los fenotipos, especialmente en etapas progresivas de la enfermedad, y con menor frecuencia durante una recaída. Especialmente compromete la velocidad de procesamiento cognitivo (27-51%), la memoria visual (54-56%), la memoria verbal (29-34%), la función ejecutiva (15-28%) y el procesamiento visoespacial (22%), y el compromiso de funciones del lenguaje o memoria semántica son de baja presentación (<10%) (30). El compromiso del lenguaje ha sido menos estudiado, sin embargo se reporta un deterioro del 20% en casos de recaída remisión y 58% en la secundariamente progresiva (29).

En fases iniciales, como en síndrome clínico aislado (CIS) compromete hasta 20-25% de casos, y se presenta compromiso de la velocidad de procesamiento cognitivo. El deterioro cognitivo afecta al 30-45% de EM recaída remisión, y al 50-75% en etapa secundaria progresiva, donde se compromete más la memoria y la función ejecutiva. En la EM primaria progresiva la prevalencia del compromiso cognitivo es menos del 10% de los casos, aunque es variable (29,30).

Estudios imagenológicos (31) asoció el compromiso de la memoria de trabajo en pacientes con esclerosis múltiple con lesión de tractos de sustancia blanca del cíngulo, vías parietofrontales, proyecciones talamocorticales y sustancia blanca cerebelosa derecha. También se correlaciona con la disminución del volumen de sustancia gris en la corteza cerebral, hipocampo y tálamo (30). El deterioro cognitivo se ha asociado con la extensión de las lesiones de la sustancia blanca, lesiones corticales focales, atrofia cerebral total y atrofia cortical difusa. Parece haber una correlación neuroanatómica de los déficits de memoria, donde la pérdida temprana de volumen cerebral es un predictor preciso del deterioro cognitivo años después (29).

Específicamente, la memoria episódica se correlaciona con la materia gris total y estructuras corticales regionales, mientras que la memoria visoespacial se asocia con el ancho del tercer ventrículo y la atrofia frontal superior derecha. La memoria episódica verbal se asocia con atrofia hipocampal total y regional (29).

Para el diagnóstico es necesaria una evaluación de la función cognitiva con evaluación neuropsicológica. El mini mental test de 1975 no es sensible para trastornos cognitivos de EM. Las baterías neurocognitivas más usadas en EM son, la batería breve repetible de pruebas neuropsicológicas (BRB-N) o batería de Rao, la evaluación mínima de la función cognitiva en la EM (MACFIMS), y la evaluación cognitiva internacional breve para la esclerosis múltiple (BICAMS) (29).

3.3.4. Funciones ejecutivas

La disfunción cognitiva es una de las manifestaciones más comunes de 45-65%, y se ha reportado que disfunción ejecutiva se presenta en 15-20% de los pacientes (32) durante el curso de la enfermedad en cualquier momento (29). Aunque no hay un patrón cognitivo característico de la esclerosis múltiple, se ha reportado que el compromiso más frecuente se da en velocidad de procesamiento de información, razonamiento conceptual, atención, memoria, percepción visoespacial y funciones ejecutivas (5,33).

La disfunción ejecutiva se ha asociado con daño estructural y funcional del lóbulo frontal y con áreas dorsolateral prefrontal, orbitofrontal, cíngulo anterior e insular, y cambios estructurales y funcionales talámicos (29). Se ha descrito el compromiso en estos pacientes del control inhibitorio, como parte de las funciones ejecutivas, y en un estudio de casos y controles en 2019 se hizo la correlación de este hallazgo con la disminución del volumen de sustancia blanca frontal por medio de resonancia magnética (34). Asimismo, estudios con tractografía identificaron la alteración de la conectividad estructural por la limitación de las conexiones de sustancia blanca y las estructuras de sustancia gris, asociado a evidencia de aumento de la conectividad lo que sugiere mecanismos de reorganización estructural (35).

Un estudio de casos y controles con 100 personas entre 2005 a 2009, encontró discapacidad moderada en 3 componentes de la función ejecutiva, la flexibilidad cognitiva, inhibición y la habilidad de abstracción. Con mejor preservación de la planeación y razonamiento que la flexibilidad cognitiva, inhibición y abstracción al menos en pacientes con EMRR con discapacidad leve a moderada. Hubo un alto porcentaje de pacientes que mostraron déficit en

al menos 3 pruebas o más (85%) y 5 o más pruebas el 71%, lo cual indica un déficit mayor al que se había sospechado antes (5).

En 2018 un estudio de casos y controles (36) con 69 pacientes de esclerosis múltiple evalúan la teoría que relaciona el estrés con el compromiso cognitivo en estos pacientes. Basado en estudios previos que indican que los pacientes con esclerosis múltiple no suprimen la liberación de cortisol, y en el contexto de estrés crónico, la regulación del eje hipotálamo-adrenal se pierde aumentando los niveles de cortisol, niveles altos que se han asociado a compromiso del desempeño cognitivo en personas sanas, especialmente en función ejecutiva como fluencia verbal y memoria prospectiva. Sin embargo, este estudio encontró únicamente una leve asociación entre el cortisol y el control inhibitorio en pacientes con esclerosis múltiple.

En la siguiente Tabla 2 se desglosan los hallazgos de 3 de los estudios previamente mencionados (5,32,36), y en la Tabla 3 las pruebas que fueron usadas en dichos estudios, evidenciando así la amplia variabilidad en pruebas cognitivas disponibles y con ello la limitación en su posibilidad de comparar resultados.

Tabla 2. Estudios con mayor compromiso de función ejecutiva en EM

Estudio	Cerezo Garcia 2015 (5)	Drew 2008 (32)	Scheffer, 2019 (36)
Tipo de estudio	Casos y controles	Descriptivo	Casos y Controles
Objetivo estudio	Analizar el perfil de alteración de funciones ejecutivas en muestra de pacientes EM	Aportar un patrón del desempeño cognitivo de pacientes con EM, con interés particular en disfunción ejecutiva.	Evaluar niveles de cortisol (cabello)/estrés (percepción) para evaluar asociación con desempeño de funciones ejecutivas en EM y controles.
Características Estudio	100 EM vs 30 control Nov 2005-Abr 2009 Madrid, España	95 EM vs control estándar o puntaje premórbido 2 sesiones Nueva Zelanda	69 EM vs 35 control 17 meses: May 2016 - Oct 2017 Porto Alegre, Brazil
Memoria de trabajo			
Control inhibitorio	+	+	+
Flexibilidad cognitiva	+	+ (shifting) Fluencia	+
Planeación			
Razonamiento	Abstracción		
Solución de problemas			+
Memoria General			
Otros hallazgos	Peor desempeño en formas progresivas y EDSS alto. El CTMT fue la prueba más sensible en detectar la disfunción ejecutiva. Mayor grado de discapacidad física se asociaba con peor desempeño en flexibilidad	Aunque algo de relación entre deterioro cognitivo y nivel de discapacidad física se notó en mediciones de la función ejecutiva, el nivel de influencia fue bajo. No hay un patrón de EM. Es inusual EM sin algún deterioro cognitivo.	La evaluación de estrés (por medio de la percepción de estrés y medición del cortisol en cabello) no parece ser responsable por los efectos producidos por estrés en funciones ejecutivas, excepto por la asociación con el control inhibitorio.

	cognitiva, inhibición y alternancia.		
--	--------------------------------------	--	--

Tabla 3. Pruebas aplicadas en los estudios

Estudio	Cerezo Garcia 2015 (5)	Drew 2008 (32)	Scheffer, 2019 (36)
Pruebas usada	<p>WAIS-III (similitudes, completar imagen, comprensión, codificar y copiar secuencia de símbolos y letras: evalúa razonamiento verbal, series de tiempo, razonamiento social y juicio, procesamiento de información, velocidad grafomotora, memoria de trabajo. Anormal = puntaje <7</p> <p>BADS (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome) Juicio temporal y prueba del mapa del zoológico para evaluar planeación y estimación del tiempo. Anormal = perfil <=1</p> <p>Fluencia verbal -FAS (fonológica y semántica): letras para la fluencia fonológica, y animales, frutas & vegetales y cosas del supermercado para fluencia semántica. Para evaluar memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva. Anormal= percentil 0-5</p> <p>Stroop test: para evaluar control cognitivo, atención selectiva, flexibilidad cognitiva, inhibición de respuesta automática y resistencia a la interferencia. Anormal = t-scores 0-41.</p> <p>WCST (Wisconsin Card Sorting Test) evalúa la habilidad de crear conceptos abstractos, cambiar y mantener el estado, y usar retroalimentación. Anormal = t-score 0-39</p> <p>CTMT (Comprehensive Trail Making Test). Evalúa habilidades de búsqueda visual, secuenciación, atención, alternancia y flexibilidad cognitiva. Anormal =t-scores 0-41 (SD>1.5)</p> <p>DEX-Q (Dysexecutive Questionnaire)(del BADS) - cuestionario de 20 ítems para evaluar cambios emocionales, ejecutivos y comportamentales</p>	<p>CMDI (Chicago Multiscale Depression Inventory) permite una medición de depresión.</p> <p>EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale) mide la discapacidad física.</p> <p>WTAR (Wechsler Test of Adult Reading): permite la medición de la habilidad premórbida por estimación.</p> <p>WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scales III): usado para evaluar habilidad cognitiva general</p> <p>WMS-III (Wechsler Memory Scale III): Evalúa funciones de memoria.</p> <p>DKEFS (Delis-Kaplan Executive Function System): batería de evaluación de un amplio rango de funciones ejecutivas. Usa 9 pruebas: trail making (hacer un sendero), fluencia verbal, fluencia de diseño, interferencia de palabras de colores, prueba de ordenar cartas, 20 preguntas, contexto de palabras, prueba de la torre y proverbios.</p>	<p>BADS (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome): evalúa flexibilidad cognitiva, solución de problemas, planeación y juicio.</p> <p>WCST (Wisconsin Card Classification Test): Evalua estrategia de solución de problemas, inhibición de interferencia, respuesta impulsiva a estímulo competitivo y comportamientos automáticos a instrucción específica.</p> <p>SDMT (Symbol Digit Modalities Test): evalúa velocidad de procesamiento de información.</p> <p>PSS-10 (Perceived Stress Scale): 10 ítems.</p> <p>EDSS (Kurtzke Expanded Disability Status Scale) mide la discapacidad física.</p>

	*Disfunción ejecutiva = 3 o mas pruebas anormales según los criterios.		
--	--	--	--

La mala toma de decisiones en pacientes con esclerosis múltiple se ha asociado antes con problemas de velocidad de procesamiento, memoria visual, reducción de la memoria o función ejecutiva. Para la toma de decisiones se requiere múltiples subprocesos de estimación de probabilidades, desenlaces y habilidades metacognitivas que requieren la memoria de trabajo (3). Farez (37) en un estudio de casos y controles sugiere que la limitación en la toma de decisiones de pacientes con esclerosis múltiple se correlacionaron con la memoria visuoespacial y memoria de trabajo, pero no con funciones ejecutivas o retroalimentación. De igual forma Hoffman indica que el compromiso de la memoria de trabajo en pacientes con EM llevará a compromiso en la toma de decisiones, y sugieren enfocarse en la información más relevante a la hora de decidir opciones de tratamiento para estos pacientes (3).

Una de las funciones ejecutivas es la velocidad de procesamiento, la cual se ha reportado comprometida en personas con esta enfermedad. En un estudio de casos y controles en 2014 se compararon 40 sujetos, 25 con esclerosis múltiple y 15 controles, en el desempeño de pruebas ejecutivas para evaluar la correlación con reducción de la integridad de la sustancia gris. Las pruebas realizadas fueron la prueba de interferencia de palabra-colores (color-word interference test) y la prueba del trazo (Trail-making test), estas pruebas tienen alta carga de velocidad de procesamiento, y encontraron que los pacientes con EM lo desarrollaron más lentamente, sin embargo al retirar la velocidad de la evaluación, no hubo diferencia entre los grupos, por lo cual establecen que estas tareas ejecutivas son dependientes de la velocidad de procesamiento, siendo así el primer factor contribuyente al compromiso de estas habilidades (38).

Un estudio de casos y controles (39) evaluaron patrones de conectividad en 3 fenotipos de la esclerosis múltiple, recaída remisión, benigna y secundaria progresiva, comparando con controles sanos los patrones de conectividad durante una prueba de control cognitivo, el stroop test. Encontraron que los 3 fenotipos presentaron limitación en la prueba respecto a los controles sanos, y los patrones se caracterizaron como hiperconectividad, pérdida, conexiones reversas y debilidad de conexión. Las conexiones extra se asociaron con déficits en EM benigna y en EM secundaria progresiva, pero no en EM recaída remisión, consideraron estas conexiones adicionales como maladaptativas conforme la enfermedad avanza, además los patrones variados sugieren que cada fenotipo usa mecanismos distintos durante la prueba del stroop (39).

Una revisión sistemática en 2018 identificó que los pacientes con EM desempleados o con menor horario laboral tenían un mayor compromiso cognitivo que aquellos que mantenían su empleo, aun así estos últimos presentaban mayor compromiso cognitivo que los controles sanos. Los dominios cognitivos comprometidos con mayor frecuencia en las personas con EM desempleados fueron la velocidad de procesamiento, memoria inmediata y diferida, y funciones ejecutivas (40).

Con el propósito de investigar el funcionamiento de la corteza prefrontal en pacientes con esclerosis múltiple, un estudio de casos y controles en 2018 comparo 24 pacientes con EMRR

vs 25 controles, por medio de la prueba de cambio-de-tarea (Task-switching), y reportan que los pacientes presentaban limitación en el cambio entre diferentes tareas cognitivas, que puede depender de alteraciones funcionales en la corteza prefrontal (41).

3.3.5. Terapias modificadoras

El impacto específico de las diferentes terapias modificadoras sobre el deterioro cognitivo no está claro aún, esto debido a que el deterioro cognitivo no se establece como una medida de desenlace primaria en la mayoría de los ensayos clínicos, adicionalmente el uso de diferentes baterías neuropsicológicas, métodos de evaluación, de análisis de resultados y diferencias entre las poblaciones, dificultan la eficacia comparativa sobre los resultados (29).

En el estudio (42), la evaluación neuropsicológica mostró una mejoría en velocidad de procesamiento y memoria episódica del 52,7% con interferón intramuscular , en comparación a 29% con el placebo. Así mismo, el interferón la subcutáneo en el estudio COGIMUS (Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis) (43) mostró protección del deterioro cognitivo general en EMRR cuando se reevaluó a los 3 y 5 años después del inicio del tratamiento. También estudios de Natalizumab demostraron que se puede reducir el riesgo de deterioro progresivo de la memoria de trabajo en un 43% en comparación con el placebo (29,44).

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Describir las características de las funciones ejecutivas y analizar su comportamiento entre factores sociodemográficos y clínicos de pacientes con esclerosis múltiple en un centro de salud de Bogotá, Colombia

4.2. Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con Esclerosis Múltiple.
2. Caracterizar el perfil de las funciones ejecutivas de pacientes con esclerosis múltiple según variables clínicas.
3. Establecer el impacto de la función ejecutiva en relación a la memoria explícita verbal de pacientes esclerosis múltiple.
4. Evaluar la relación entre factores sociodemográficos y clínicos con los resultados de las pruebas de función ejecutiva.

5. Metodología

5.1. Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional analítico de corte transversal retrospectivo unicéntrico, de una población colombiana con esclerosis múltiple reclutados por un muestreo no probabilístico consecutivo para evaluar el perfil ejecutivo y la relación con factores clínicos y sociodemográficos.

5.2. Población

- **Población de referencia:** Pacientes con diagnóstico confirmado de esclerosis múltiple por criterios de McDonald 2017.
- **Población accesible:** Pacientes con diagnóstico confirmado de esclerosis múltiple por criterios de McDonald, de una población de Bogotá que asisten a Programa Medicare Enfermedades desmielinizante durante el periodo de 2021-2024.
- **Población Estudio:** Pacientes con diagnóstico confirmado de esclerosis múltiple por criterios de McDonald, de una población de Bogotá que asisten a Programa Medicare Enfermedades desmielinizante durante el periodo de 2021-2024, que cumplen criterios de inclusión y exclusión descritos más adelante.

5.3. Tamaño de muestra

Diseño muestral: Se trata de una muestra no probabilística, de forma consecutiva o secuencial de pacientes con diagnóstico de EM y que asistan al programa de Medicare.

Tamaño de muestra: Dado que se trata de una muestra no probabilística, donde se toman todos los pacientes que cumplan criterios de inclusión y exclusión disponibles durante el periodo establecido de 2021 a 2024, al finalizar la recolección se obtiene una muestra de 69 casos.

5.4. Hipótesis

Hipótesis nula: La evaluación cognitiva de los pacientes con esclerosis múltiple de un programa de enfermedad desmielinizante en Colombia evaluados durante el periodo de enero 2021 a enero 2024 en la esfera global y las funciones ejecutivas presentan un desempeño en rangos de normalidad en todos los subitems, y sin diferenciación de los resultados entre los grupos de tiempo de evolución de la enfermedad, nivel de discapacidad, nivel educativo, ni comorbilidades.

Hipótesis alterna: La evaluación cognitiva de los pacientes con esclerosis múltiple de un programa de enfermedad desmielinizante en Colombia evaluados durante el periodo de enero 2021 a enero 2024 en la esfera cognitiva global presentan un deterioro cognitivo leve a moderado, de mayor prevalencia en los grupos de mayor tiempo de enfermedad y con mayor grado de discapacidad. Además, las funciones ejecutivas presentan compromiso en todos los

subitems, con menor desempeño en el grupo de mayor tiempo de evolución, y mayor grado de discapacidad, de igual forma con mayor impacto en población con nivel educativo medio y aquellos con comorbilidades cardiovasculares.

5.5. Criterios de selección

5.5.1. Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple según criterios diagnósticos de McDonald 2017
- Mayores de 18 años
- Que hayan sido atendidos en Medicarte Bogotá.
- Contar con al menos 1 evaluación completa por neuropsicología que incluya perfil de funciones ejecutivas y memoria explícita verbal. En caso de contar con más de una evaluación neuropsicológica, se toman los datos de la última evaluación.

5.5.2. Criterios de Exclusión:

- Pacientes con secuelas TCE, lesiones oncológicas, antecedente de accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, antecedentes quirúrgicos intracraneales, presentar alguna alteración estructural a nivel de sistema nervioso central por otra causa, enfermedad aguda por otras causas infecciosas.
- Trastorno del neurodesarrollo, deterioro cognitivo diferente a esclerosis múltiple.

5.6. Variables

Se describen en detalle en la Tabla 4.

- **Dependientes:** Pruebas cognitivas realizadas, área de evaluación de las pruebas cognitivas, MOCA, WAIS-IV, WCST, prueba de fluidez verbal y fonológica, Stroop test, Torre de Londres, California verbal learning test, The Free and cued selective reminding test, Memoria de trabajo WAIS, Escala EDSS.
- **Independientes:** sexo, edad, peso, talla, IMC, uso de Tratamiento modificador de la enfermedad, cuál tratamiento modificador, comorbilidades crónicas, uso de sustancias, uso de tabaco, uso de alcohol, Escolaridad, edad al momento del diagnóstico, actividad laboral actual, fenotipo de la EM, tiempo de uso del tratamiento modificador, recaídas de la enfermedad en el último año, tasa anual de recaídas, estrato socioeconómico, escala EDSS, dominio afectado en EDSS.

Tabla 4. Operacionalización de variables

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Naturaleza y escala	Unidad de Medida	Valores o Categorías
Variables sociodemográficas				

Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento hasta el registro de historia clínica valorado	Cuantitativa razón	Años	18 – 100
Sexo	Expresión fenotípica de caracteres sexuales	Cualitativa Nominal	1 (F), 2 (M)	F / M
Peso	Fuerza de atracción que ejerce la tierra sobre un objeto, masa corporal	Cuantitativa Razón	Kg	-
Talla	Longitud /estatura de una persona	Cuantitativa Razón	Cm	-
IMC	Índice de masa corporal. Relación de la estatura y el peso	Cuantitativa intervalo	NA	-
Escolaridad	Último grado académico alcanzado al momento de la atención	Cualitativa ordinal	NA	Ninguna Primaria incompleta Básica primaria Secundaria incompleta Básica secundaria Técnico Profesional Posgrado Magister / especialista Doctorado
Actividad laboral actual	Calificación del tipo de actividad laboral que realiza la persona laboral al momento de la atención	Cualitativa nominal	NA	Desempleado Empleado Independiente Pensionado Incapacitado
Estrato socioeconómico	Calificación de categoría del inmueble en el que reside la persona	Cuantitativa intervalo	NA	1 2 3 4 5 6
VARIABLES CLÍNICAS				
Edad al momento del Dx de EM	Tiempo que ha vivido del paciente al momento del diagnóstico	Cuantitativa razón	Años	16 - 100
Duración de enfermedad desde el diagnóstico hasta la evaluación	Tiempo que ha transcurrido desde el diagnóstico hasta la fecha de revisión de la historia clínica	Cuantitativa razón	años	0 - 80
Fenotipo de EM al momento de la evaluación	Clasificación de la presentación clínica en relación con recaídas, progresión y discapacidad	Cualitativa Nominal	-	<ul style="list-style-type: none"> ● CIS ● PP- Progresiva primaria ● P2 – progresiva secundaria ● RR – Recaída Remisión
Uso de Tratamiento modificador	Paciente recibe o no tratamiento modificador	Cualitativa Nominal	-	Si / No

	Son medicamentos que pueden modificar el curso natural de la enfermedad, mejorando el pronóstico, disminuyendo la tasa de recaídas.			
Cual Tratamiento modificador	Uno de los medicamentos modificadores aprobados para esclerosis múltiple	Cualitativa Nominal	-	<ul style="list-style-type: none"> ● Interferón β ● Acetato de Glatiramer ● Fingolimod ● Siponimod ● Ozanimod ● Dimetil Fumarato ● Teriflunamida ● Cladribina ● Natalizumab ● Ocrelizumab ● Ofatumumab ● Alemtuzumab
Recaídas de la enfermedad en el último año	Episodio clínico monofásico con síntomas y hallazgos típicos objetivos de EM que reflejan un evento desmielinizante inflamatorio multifocal en el SNC, desarrollado agudo o subagudo, con duración de al menos 24 horas, con o sin recuperación, en ausencia de fiebre o infección.	Cualitativa Nominal	-	Si / No
Numero de Recaídas de la enfermedad en el último año	Numero de presentación del episodio clínico de recaída	Cuantitativa Razón	-	1 2 3 4 5 o >
Tasa anual de recaídas	Frecuencia de presentación del Episodio clínico de recaída presentado en el periodo de 1 año	Cuantitativa Razón	-	-
Comorbilidades crónicas	Enfermedades diferentes a EM diagnosticadas antes de la valoración	Cualitativa Nominal	-	<ul style="list-style-type: none"> ● Diabetes Mellitus ● Hipertensión arterial ● Dislipidemia ● Enfermedad Renal ● Hipotiroidismo ● Enfermedad coronaria ● Obesidad ● EPOC ● Secuelas ACV ● Epilepsia ● Migraña ● Neuromielitis óptica ● Lupus eritematoso sistémico ● Síndrome de Sjogren ● Artritis reumatoide ● Otras Enfermedades Autoinmunes ● Depresión / Ansiedad ● Cáncer ● Dolor Crónico ● Otra
Tabaquismo	Consumo de tabaco y sus derivados	Cualitativa Nominal	-	Si / No

Uso de alcohol	Consumo de alcohol étílico	Cualitativa Nominal		Si / No
Uso de sustancias	Consumo de sustancias psicoactivas	Cualitativa Nominal	-	Si / No
Qué tipo de sustancia	Clasificación de sustancias psicoactivas	Cualitativa Nominal	-	<ul style="list-style-type: none"> ● Cannabinoides (Marihuana) ● Cocaína ● Opiáceos (Heroína) ● Anfetaminas ● Otra
Escala EDSS al momento de la valoración	Expanded Disability Status Scale de Kurtzke. Escala de evaluación de la discapacidad en Esclerosis Múltiple	Cuantitativa intervalo	-	0 - 10
Cual dominio afectado en EDSS	Dominio comprometido en la Escala del estado de discapacidad en esclerosis múltiple	Cualitativa nominal	-	Piramidal Cerebeloso Tronco cerebral Sensitivo Vesical e intestinal Visual Mental Otras
Pruebas cognitivas realizadas	Herramientas normalizadas y estandarizadas para la población a evaluar (EM), que permiten establecer el deterioro de una función o grupo de funciones cognitivas	Cualitativa Nominal	-	Función cognitiva general Función ejecutiva 1 Función ejecutiva 2 Función ejecutiva 3 Función ejecutiva 4 Función ejecutiva 5 Memoria Explícita Memoria de Trabajo
Área de evaluación de las pruebas cognitivas	Dominio cognitivo al cual se dirige la evaluación de cada prueba.	Cualitativa Nominal	-	Función cognitiva general Función Ejecutiva Memoria Explícita Memoria de Trabajo
Función cognitiva - MOCA	Montreal Cognitive Assessment - Evaluación Cognitiva de Montreal	Cuantitativa Razón	-	0 - 30
Función ejecutiva 1: WAIS-IV	Escala Wechsler de inteligencia para adultos (subtest de la escala) Evaluación de memoria de trabajo	Cuantitativa Razón	Puntuación escalar	1 - 18
Función ejecutiva 2 : prueba de fluidez verbal fonológica	Prueba de fluidez verbal fonológica - Evaluación de acceso ejecutivo a la información	Cuantitativa Razón	Percentil	0-100
Función ejecutiva 3: WCST	Test de clasificación de Tarjetas de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test) - Evalúa flexibilidad cognitiva y formulación estrategias	Cuantitativa Razón	Percentil	0 - 100
Función ejecutiva 4: Stroop test	Test de Colores y palabras - Evaluación del control inhibitorio verbal	Cuantitativa Razón	-Percentil	0 - 100

Función ejecutiva 5:-- Torre de Londres	Prueba de la torre de Londres - Evalúa planeación	Cuantitativa Razón	Percentil	0 - 100
Memoria Explicita - California Verbal Learning test	Prueba de aprendizaje verbal y memoria explícita Menores de 50 años	Cuantitativa Razón	puntuación Normalizada	-5 - 5
Memoria Explicita - The Free and cued selective reminding test	Prueba de aprendizaje verbal y memoria explícita Mayores de 50 años	Cuantitativa Razón	Percentil	0 - 100
Memoria de trabajo - WAIS	Memoria de trabajo	Cuantitativa Razón	Puntuación escalar	1 - 18

5.7. Plan de análisis

Se realizó en tres fases:

Fase 1:

En esta fase, se realizó el análisis descriptivo poblacional. Se clasificó la naturaleza de la información en variables cualitativas y cuantitativas. Para las variables cualitativas se expresaron en frecuencia absolutas y porcentajes, mientras que, las variables cuantitativas se expresaron con medidas de tendencia central como media (desviación estándar), mediana (rango intercuartílico) y rango (límite inferior y superior).

Fase 2:

Se clasificó de acuerdo a los subgrupos de interés (fenotipo de la enfermedad, severidad de la enfermedad según escalas, resultado de pruebas cognitivas, comorbilidades, uso de tratamiento modificador, entre otros), y se obtendrá estas medidas de asociación (razón de prevalencia - RP), de acuerdo con la naturaleza de la variable y se obtendrá, además, algunas medias de relación de acuerdo con el nivel de la variable, con el fin de encontrar tendencias o relaciones de interés. Se utilizó test tipo chi cuadrado o Fisher según si son variables dicotómicas y test de t student o Anova, de acuerdo con la normalidad de las variables cuantitativas. De igual manera, se determinó si existe o no relación con variables sociodemográficas y clínicas para entender mejor el comportamiento de la población.

Fase 3:

Se realizó una comparación entre las variables clínicas y las demográficas ya descritas en la tabla de variables.

Se evaluó el resultado para toda la población de la prueba MoCA y de las pruebas de función ejecutiva y memoria explícita verbal.

Posteriormente, por medio de un análisis bivariado se evaluó el resultado de MoCA, y de cada una de las pruebas de función ejecutiva (WAIS-IV, Fluidez, Wisconsin Card Sorting Test, Stroop y Torre de Londres) y memoria explícita verbal (California Verbal Learning Test y The Free and Cued Selective Reminding Test) según el tiempo de evolución de la enfermedad, en periodos de menos de 5 años, de 5 a 10 años y mayor a 10 años; por severidad de discapacidad con prueba EDSS < 6 y >= 6 puntos; por comorbilidades cardiometabólicas, neuropsiquiátricas o ausencia de estas; y por nivel educativo medio o alto.

5.8. Proceso recolección de la información

- Revisión de Historias clínicas Mediacarte
 - Los datos registrados en las historias clínicas e informes de neuropsicología de las pruebas realizadas fueron generados en el marco de una consulta habitual y no requieren tareas adicionales durante la misma para los profesionales.
 - La codificación de datos de las historias clínicas e informes de neuropsicología se realizó en tabla de Excel por digitación manual por el investigador principal
 - En ningún momento de la realización del estudio se tuvo contacto con los participantes
 - Procesamiento de datos con el software estadístico Jamovi
- Evaluación de discapacidad en esclerosis múltiple – EDSS. Prueba validada al español (45).
- Evaluación cognitiva: Evaluación Cognitiva de Montreal - **MoCA** (Montreal Cognitive Assesment. Prueba validada al español (46).
- Medición de funciones ejecutivas por neuropsicología (Cuestionarios en Anexo 2)
 - **Evaluación Función ejecutiva 1:** WAIS-IV - Escala de inteligencia de Wechsler para adultos IV. Prueba validada al español (47).
 - Retención de dígitos y secuencias (WAIS-IV)
 - Aritmética (WAIS-IV)
 - Letras y números (WAIS-IV)
 - **Evaluación Función ejecutiva 2:** Prueba de Fluidez verbal fonológica. Prueba validada al español (48).
 - Fluidez verbal fonológica (P) – (FVF)
 - Fluidez verbal fonológica (M) – (FVF)
 - **Evaluación Función ejecutiva 3:** WCST - Wisconsin Card Sorting Test: flexibilidad al cambio, abstracción, perseverancia. Prueba validada al español (49).
 - WCST – Categorías correctas
 - WCST – Errores perseverativos
 - WCST – Total errores

- **Evaluación Función ejecutiva 4:** Evalúa el control inhibitorio verbal y el control atencional de las interferencias. Prueba validada al español (49).
 - Test Stroop (Palabra/Color)
 - Test Stroop (Interferencia)
- **Evaluación Función ejecutiva 5:** Torre de Londres: capacidad de planear, velocidad de procesamiento. Prueba validada al español (50).
 - Torre de Londres – total correctas
 - Torre de Londres – Movimientos excedentes
 - Torre de Londres – Latencia
 - Torre de Londres – Ejecución
 - Torre de Londres – Resolución
- **Evaluación Memoria Explícita**
 - Procesos de aprendizaje verbal
 - <50 años: California verbal learning test. Prueba validada para esclerosis múltiple (51).
 - Evocación libre 1º ensayo
 - Evocación libre 5º ensayo
 - Evocación libre Lista B
 - Evocación libre corto plazo
 - Evocación con claves corto plazo
 - Evocación libre largo plazo
 - Evocación con claves largo plazo
 - >50 años: The Free and cued selective reminding test. Prueba validada al español (52).
 - Recuerdo libre 1 ensayo
 - Recuerdo libre total
 - Recuerdo total
 - Recuerdo diferido libre
 - Recuerdo diferido total
 - Listas de palabras, recuperación de palabras en corto plazo y en largo plazo, codificación, almacenamiento, decodificación y recobro
- **Evaluación Memoria de trabajo:** Prueba validada al español (47).
 - Subtest de escala WAIS: Retención de dígitos y test de aritmética

5.9 Control de sesgos

De acuerdo con la clasificación de tipo de sesgos, y los que son aplicables al presente estudio, se planteó las siguientes estrategias para el control de los mismos.

Con respecto a las variables, el sesgo por errores de clasificación tanto para el diagnóstico de la enfermedad como el estudio de la función cognitiva, se controló este sesgo usando para todos los pacientes los mismos criterios de escalas validadas.

Respecto a sesgos a partir del observador, se consideró como control del sesgo que las pruebas fueran realizadas por un grupo de profesionales en el tema basándose en pruebas previamente validadas y estandarizadas.

Los sesgos relacionados con el instrumento de la medición, dentro del sesgo de selección, dado que la selección de pacientes fue por conveniencia de forma consecutiva o secuencial no se requirió realización de aleatorización. Basándose en los criterios de inclusión y exclusión se aplicó el método de restricción. Se aplicó estrategia de emparejamiento agrupando a los pacientes por fenotipo de la enfermedad, uso de tratamiento modificador, comorbilidades, dominio de mayor afectación en escala EDSS. Además, se estandarizó por características sociodemográficas, y se aplicó estratificación según escalas de severidad de la enfermedad, escalas de dependencia y escolaridad.

Los sesgos de confusión durante la recolección de datos, se planteó para los sesgos por olvido y subjetividad, el control basado en toma de datos de historias clínicas que fueron registradas con un cuestionario estandarizado para los pacientes, y se establece una definición específica para las variables de estudio para que sean fueran adecuadamente, de igual forma para la medición se utilizan escalas validadas, estandarizadas, y se usaron las mismas en todos los sujetos de estudio. En la etapa de análisis e interpretación se realizó un registro cuidadoso y concienzudo de los datos en un instrumento electrónico que limitó datos compatibles con la variable registrada en cada caso, además el análisis de los datos se realizó en conjunto con profesionales en epidemiología y estadística.

6. Aspectos éticos

El estudio se realizara dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, Octubre 2013 (53).

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” (54).

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría: Investigación sin riesgo. Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Los tiempos de archivo, custodia y retención de la documentación corresponden a los establecidos para la Historia Clínica, Resoluciones 1995 de 1999 y 839 de 2017 del Ministerio de Salud.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable. No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

7. Resultados

7.1. Datos obtenidos

Se obtuvo una muestra inicial 100 pacientes atendidos en el periodo registrado. Tras retirar los registros duplicados, la muestra se redujo a 80 pacientes. Sin embargo, durante la revisión de las pruebas neuropsicológicas, se excluyeron cuatro casos correspondientes al año 2020 debido a que los estudios se encontraban incompletos. Posteriormente, en la evaluación de las historias clínicas, se excluyeron cuatro sujetos por no cumplir con los criterios de inclusión, y a tres más por no contar con historia clínica disponible. Finalmente, la muestra quedó conformada por 69 sujetos, evaluados del 2021 al 2024.

7.2. Características sociodemográficas

La muestra final de 69 sujetos presentó una edad media de 40.7 años. El 70% (48 personas) correspondió al género femenino. En cuanto al nivel educativo, 34% tenía formación de posgrado, el 31% nivel profesional, el 15% nivel técnico, el 13% bachillerato completo y el 7% secundaria incompleta. Respecto a la situación laboral, el 56% se desempeñaba como empleado, el 15% como trabajador independiente, el 10% se encontraba desempleado, el 12% estaba pensionado, el 3% en condición de incapacidad, y el 4% eran estudiantes. Las bases de datos no contaban con información de estrato socioeconómico (ver tabla 1).

7.3. Caracterización clínica

Al momento de la evaluación, los pacientes presentaban un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 7.5 años (DE 7.1), con una edad promedio al diagnóstico de 33.7 años (DE 9.5). El fenotipo más prevalente fue el recurrente remitente, presente en el 87% de los casos.

La puntuación media de la escala EDSS fue de 2.53 (DE 2.1). Los sistemas funcionales con mayor compromiso fueron el de deambulación (2.8%) y el piramidal (1.5%), seguido de sensorial (0.99%), demás datos descritos se encuentran en la tabla 1.

El 87% de los pacientes se encontraba en tratamiento farmacológico al momento de la valoración, de los cuales los medicamentos más usados fueron Natalizumab (27%), Fingolimod (20%) y Ocrelizumab (20%), los demás se muestran en tabla 1. Previo al tratamiento actual, el 51% había recibido otro tratamiento modificador de la enfermedad. En el último año, el 94% no presentaron recaídas. De los cuatro sujetos (6%) que sí presentaron recaídas, todos tuvieron un único episodio de recaída en ese último año.

En cuanto a las comorbilidades, las más frecuentes fueron el sobrepeso (36%), alteraciones tiroideas (13%), dislipidemia (12%), obesidad (12%), migraña (10%), y otra enfermedad autoinmune (9%). Las demás comorbilidades se listan en la tabla 1. Respecto a los hábitos, el 13% reportó tabaquismo, el 3% consumo de alcohol y el 3% uso de otras sustancias.

Resultados I. Tabla 1 – Variables sociodemográficas y clínicas

Tabla 1. Variables sociodemograficas y Clinicas		Variables clinicas de EM	
Variables sociodemograficas	n=69 (Fa %)		n= 69 (Fa %)
Edad - Media (DE)	40.7 (10.6)	Fenotipo	
Sexo		CIS	1 (1)
Femenino	48 (70)	Primaria Progresiva	4 (6)
Lateralidad		Secundaria Progresiva	4 (6)
Diestro	64 (93)	Recurrente Remitente	60 (87)
Escolaridad, n=68		Escala EDSS	
Secundaria incompleta	5 (7)	puntaje escala EDSS global - Media (DE)	2.53 (2.1)
Secundaria	9 (13)	EDSS <6 puntos	61 (88)
Tecnico	10 (15)	EDSS ≥ 6 puntos	8 (12)
Profesional	21 (31)	Sistemas funcionales escala EDSS	
Posgrado	23 (34)	Visual	0.13 (0.42)
Actividad Laboral, n=68		Tallo	0.19 (0.55)
Estudiante	3 (4)	Piramidal	1.23 (1.5)
Desempleado	7 (10)	Cerebelo	0.16 (0.5)
Empleado	38 (56)	Sensorial	1.14 (0.99)
Independiente	10 (15)	Intestinal y vesical	0.48 (0.78)
Pensionado	8(12)	cerebral-mental	0.36 (0.73)
Incapacitado	2 (3)	Ambulación	1.41 (2.8)
Variables Clínicas basicas	n= 69 (Fa %)	Tiempo de enfermedad	
IMC	n = 66	Edad de Diagnóstico (años)	33.7 (9.5)
Promedio (DE)	25.3 (4.1)	Duracion de la enfermedad (años)	7.5 (7.1)
Bajo (<18)	4 (6)	≤ 5 años	32 (46)
Normal (18-25)	30 (45)	5 a 10 años	21 (30)
Sobrepeso (26-30)	24 (36)	> 10 años	16 (23)
Obesidad (>30)	8 (12)	Uso actual de tratamiento modificador de la enfermedad	
Comorbilidades		Si	60 (87)
Obesidad	8 (12)	No	9 (13)
Sobrepeso	24 (36)	Tratamiento modificador	n= 60
Diabetes Mellitus II	1(1)	Interferon B	3 (5)
Hipertensión arterial	5(7)	Acetato de glatiramer	2(3)
Dislipidemia	8(12)	Fingolimod	12(20)
Hipotiroidismo	9(13)	Ozanimod	1(2)
Epilepsia	1(1)	Dimetil Fumarato	4(7)
Migraña	7(10)	Teriflunamida	1(2)
Sindrome de Sjogren	2(3)	Cladribina	3(5)
Autoimmune	6(9)	Natalizumab	16(27)
Cáncer	1(1)	Ocrelizumab	12(20)
Depresión	4(6)	Ofatumumab	1(2)
Ansiedad	3(4)	Alemtuzumab	3(5)
Dolor crónico	2(3)	Rituximab	2(3)
Otro antecedente	27(39)	Uso previo de tratamiento modificador	
Tabaquismo		Si	35 (51)
Si	9 (13)	No	34 (49)
Consumo de alcohol		Recaídas en el último año	
Si	2 (3)	Si	4 (6)
Uso de sustancias		Número de recaídas en ultimo año	
Si	2 (3)	1 recaída	4 (6)

7.4. Caracterización Neuropsicológica

Pruebas de la población completa

En la prueba de tamizaje MoCA, el puntaje promedio de la población estudiada fue de 26,2 puntos (3,6 DE) lo cual sugiere una preservación global de las funciones cognitivas (Tabla 2A)

En cuanto al rendimiento de las pruebas del funcionamiento ejecutivo, las subpruebas de la escala WAIS-IV que evalúan memoria de trabajo mostraron, en sus tres componentes, un promedio global dentro de rangos adecuados, lo que indica una capacidad preservada para retener y organizar mentalmente información dirigida al logro de una meta desde el componente auditivo. No obstante, la subprueba de aritmética se ubicó en el límite inferior, y fue la que presentó mayor proporción de puntaje bajo respecto a las demás. Se obtuvo un desempeño dentro de rangos normales en las tres pruebas de retención de dígitos, aritmética, y letras y números en el 77%, 75% y 83% de la población, respectivamente. En la prueba de fluidez verbal, que evalúa funciones de búsqueda activo-ejecutiva, la mayoría de la población se ubicó dentro de rangos de normalidad. Sin embargo, se observó un mejor desempeño en la prueba de fluidez M que en la de fluidez P, con resultados normales de 99% y 83% respectivamente.

En el Test de Clasificación de tarjetas de Wisconsin, que evalúa flexibilidad cognitiva y razonamiento, se encontró un desempeño dentro de rangos de normalidad con el 84% en los menores de 50 años y el 92% en mayores de 50 años en la subprueba de categorías correctas.

Para evaluar el control inhibitorio se usó la prueba Stroop, en el cual el 97% de la población se ubicó dentro del rango normal.

Adicionalmente, para la evaluación de funciones de planeación y solución de problemas de orden motor se empleó la prueba de la torre de Londres. En esta prueba se encontró una adecuada eficiencia en la capacidad para establecer planes de acción dirigidos al logro de una meta, con una proporción de normalidad en el 87% y el 81% en las subcategorías de total correctas y movimientos excedentes, respectivamente. En cuanto a las 3 subcategorías que evalúan la velocidad de procesamiento entre los tiempos de latencia, ejecución y resolución de la tarea, si bien se mantuvieron dentro de parámetros de normalidad con un 78%, 64% y 65% respectivamente. No obstante, en promedio, los tiempos empleados para llevar a cabo la totalidad de la tarea presentan puntajes en el límite inferior de la normalidad.

Resultados II. Tabla 2 A - Función cognitiva y ejecutiva global

Tabla 2 A						
MOCA	n =69			Media (DE)	Mediana (RIC)	Rango (LI:LS)
	general , n =69			26.2 (3.6)	27 (24:28)	9 : 30
	normal (%)			48 (70)		
	det leve (%)			17 (25)		
	det Mayor (%)			1 (1)		
	riesgo deterioro (%)			3 (4)		
WAIS-IV	n =69, Fa (%)	Bajo	Normal	Media (DE), n=69	Mediana (RIC)	Rango (LI:LS)
	Retencion digitos	16 (24)	53 (77)	9.3 (3.5 DE)	10 (7 : 11)	2 : 17
	Aritmetica	17 (25)	52 (75)	8.7 (2.9 DE)	9 (7 : 11)	4 : 17
	Letras y Numeros	11 (17)	55 (83)	10.3 (6.98 DE)	10 (8 : 11)	2 : 61
Fluidez	n=69, Fa(%)	Bajo	Normal	promedio / n=69	Mediana	Rango
	Fonologica - P	12 (17)	57 (83)	9.9 (2.9 DE)	10 (8 : 12)	2 : 17
	Fonologica - M	1 (1)	68 (99)	65.1 (25.5 DE)	70 (55 : 85)	1 : 95
Wisconsin	n=69, Fa(%)	Bajo	Normal	promedio / n= 69	Mediana	Rango
Categorías correctas	Total, n=68.	10 (15)	58 (85)	NA	NA	NA
	< 50 años (n=56)	9 (16)	47 (84)	42.9 (26.5 DE)	50 (20 :75)	5 : 75
	> 50 años (n=12)	1 (8)	11 (92)	10.7 (3.6)	9.5 (8.7 : 10.5)	7 : 18
Errores perseverativos	Total.	4 (6)	63 (94)	NA	NA	NA
	< 50 años (n=55)	3 (5)	52 (95)	55.3 (31.5 DE)	60 (25 : 85)	5 : 95
	> 50 años (n=12)	1 (8)	11 (92)	11 (2.8 DE)	10.5 (10 :11.2)	7 : 18
Total errores	(solo < 50), n=55	0	55 (100)	44.9 (24.3 DE)	50 (22.5: 65)	10 : 85
Stroop	n=69, Fa(%)	Bajo	Normal	promedio / n= 69	Mediana	Rango
palabra color	Total, n=66	2 (3)	64 (97)	NA	NA	NA
	< 50 años (n=53)	2 (4)	51 (96)	64.3 (24.6 DE)	70 (50 : 85)	5 : 95
	> 50 años (n=13)	0	13 (100)	12.2 (2.6 DE)	11 (11 : 15)	9 : 17
interferencia	solo en < 50, n=48	0	48 (100)	74.2 (22.3 DE)	85 (55 : 95)	20 : 95
Torre de Londres	n=69, Fa(%)	Bajo	Normal	promedio / n= 69	Mediana	Rango
	Total correctas	9 (13)	60 (87)	11.8 (3.8 DE)	11 (9 : 15)	5 : 18
	Movs excedentes	13 (19)	55 (81)	9.4 (2.7 DE)	9 (8 : 11)	4 : 18
	Latencia	15 (22)	54 (78)	9.5 (3.3 DE)	10 (8 : 12)	2 : 18
	Ejecucion	24 (36)	43 (64)	8.8 (3.3 DE)	9 (7 : 11)	2 : 14
	Resolucion	24 (35)	45 (65)	8.7 (3.6 DE)	9 (6 : 11)	2 : 18

Con el objetivo de discriminar si los procesos relacionados con la memoria explícita verbal están interferidos por recursos de la función ejecutiva relacionados con recobro de la información, se realizó la prueba de aprendizaje verbal California para los menores de 50 años y The free and cued selective reminding test para los mayores de 50 años (Tabla 3A). Estas pruebas permiten diferenciar si la alteración se da en el acceso (búsqueda activo-ejecutiva), al mejorar el recobro de los elementos tras la facilitación de claves de asociación semántica. En este contexto, se encontraron resultados heterogéneos, donde en el grupo de menores de 50 años hubo fallas en la memoria explícita verbal en cuanto al volumen de almacenamiento, sin una franca interferencia del funcionamiento ejecutivo en cuanto al recobro de la información. Mientras que, en el grupo de mayores de 50 años, aunque en el promedio global de la prueba hubo resultados normales en memoria explícita, se identificaron fallas en el recobro espontáneo

a largo plazo, que requirieron de la facilitación de pistas semánticas para mejorar el acceso a la información, lo que sería indicador de interferencia del funcionamiento ejecutivo.

Resultados III. Tabla 3 A - Memoria explícita verbal global

Tabla 3 A					
California	Bajo	Normal	promedio / n= 56	Mediana	Rango
Libre 1	54 (96)	2 (4)	. -1.2 (1.1 DE)	. -1(-2 : -0.7)	. -3 : 2
Libre 5	46 (82)	10 (18)	. -0.98 (1.7 DE)	. -1 (-2 : 0.0)	. -5 : 2
Libre lista B	48 (86)	8 (14)	. -0.6 (1.1 DE)	. -0.5 (-2 : 0.0)	. -3 : 2
Libre corto	43 (77)	13 (23)	. -1.1 (1.8 DE)	. -0.5 (-2.2 : 0.0)	. -5 : 2
con claves corto	47 (84)	9 (16)	. -0.9 (1.4 DE)	. -1 (-2 : 0.0)	. -4 : 1
Libre largo	45 (80)	11 (20)	. -0.9 (1.6 DE)	. -1 (-2 : 0.0)	. -5 : 2
con claves largo	50 (89)	6 (11)	. -0.9 (1.3 DE)	. -1 (-2 : 0.0)	. -4 : 2
Free & cued	Bajo	Normal	promedio / n= 13	Mediana	Rango
Libre 1	1 (8)	12 (92)	11.5 (3.6 DE)	12 (10 : 13)	2 : 16
Libre total	1 (8)	12 (92)	11.5 (3.3 DE)	12 (10 : 13)	4 : 17
Total	1 (8)	12 (92)	12.8 (4.2 DE)	12 (10 : 18)	6 : 18
Diferido libre	4 (31)	9 (69)	9.9 (3.8 DE)	12 (7 : 12)	2 : 15
Diferido total	1 (8)	12 (92)	13.8 (4.6 DE)	17 (8 : 17)	7 : 18

Evaluación por variables clínicas y sociodemográficas

Se realizó un análisis bivariado con el objetivo de evaluar el comportamiento de las pruebas de función cognitiva y ejecutiva según el tiempo de evolución de la enfermedad, categorizado en periodos de menos de 5 años, de 5 a 10 años y mayor a 10 años (Resultados - Tabla 2B).

La prueba de tamizaje MoCA, sugiere un deterioro cognitivo leve en el subgrupo de más de 10 años de evolución de la enfermedad, dado un puntaje de 24.4 (DE 5.3). Los otros dos subgrupos mostraron resultados dentro de normalidad (mayor a 26 puntos), aunque, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ninguno de los periodos de tiempo de evolución ($p=0.16$).

En relación con las funciones ejecutivas, las tres subpruebas de memoria de trabajo de la escala WAIS-IV mostraron un predominio de resultados dentro de rangos normales, sin embargo, mostro una mayor proporción de puntaje bajo en el grupo de menos de 5 años de evolución. A pesar de esta tendencia no hubo diferencia estadísticamente significativa respecto a los resultados de otros grupos.

En la prueba de fluidez verbal fonológica, que evalúa la búsqueda activo-ejecutiva, también predominó el rendimiento dentro de rangos normales. Sin embargo, en ambas subpruebas se identificó una mayor proporción de sujetos con puntaje bajo en el subgrupo de más de 10 años de evolución tanto en la fluidez fonológica - P con 25%, como en la fluidez fonológica - M con 6%. A pesar de esto, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en ninguna de las dos subpruebas con $p= 0.451$ y $p=0.186$ respectivamente respecto a los otros grupos de tiempo de evolución.

En la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin, se observó un predominio de resultados dentro de rangos normales. Sin embargo, en la subprueba de categorías correctas se evidencia un aumento progresivo en la proporción de sujetos con puntaje bajo a medida que avanza el tiempo de la enfermedad, dado por 10% en menos de 5 años, 14% en 5 a 10 años y 25% en más de 10 años, este hallazgo sugiere compromiso en la flexibilidad y razonamiento conforme hay más tiempo de la enfermedad. En la siguiente subprueba de errores perseverativos, aunque no se observó un aumento progresivo, sí se identificó una mayor proporción de errores el grupo de mayor tiempo de evolución con 13%, mientras que los demás grupos fue 6% y 0%, a pesar de notar estas diferencias, no hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.37$ y $p=0.24$ respectivamente). La tercera subprueba que corresponde al total de errores, todos los resultados en los distintos grupos se ubicaron dentro de rangos normales, por lo que no se realizó el cálculo de valor p .

En cuanto a la prueba de Stroop, en la subprueba de palabra-color que evalúa el control inhibitorio, se observó una alta proporción de resultados normales. No obstante, la totalidad de aquellos con puntaje bajo (13%) correspondían al grupo de más de 10 años de evolución, encontrando en estos resultados una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.04$). En la segunda subprueba del Stroop, correspondiente a interferencia, todos los resultados en cada grupo se ubicaron en resultado normal por lo que no se realiza cálculo de valor p .

En la evaluación de planeación y solución de problemas mediante la prueba de torre de Londres, en el análisis de los resultados según el tiempo de evolución, se observó un predominio de resultados normales. Sin embargo, se encontró mayor proporción de puntuación baja en la eficiencia de planeación (total correctas) en el grupo de más de 10 años de evolución (19%). Por otra parte, en las subpruebas de movimientos excedentes, latencia y ejecución, la mayor proporción de puntaje bajo se presentó en el grupo de menos de 5 años de evolución con 22%, 28% y 42%, respectivamente. Finalmente, en la subprueba de resolución, los puntajes bajos tuvieron igual proporción en el grupo de menos de 5 años y el de más de 10 años, a pesar de lo descrito, estadísticamente no se identificó una diferencia entre los grupos de tiempo de evolución para ninguna subprueba.

Resultados IV. Tabla 2 B - Función cognitiva y ejecutiva por tiempo de evolución y escala EDSS

Tabla 2 B		Tiempo de Evolucion				EDSS		
		<5 años (n=32), Fa(%)	5 - 10 años (n=21), Fa (%)	> 10 años (n=16), Fa (%)	Valor p	<6 p (n=61), Fa (%)	>= 6 p (n=8), Fa (%)	Valor p
MOCA	· Media(DE)*	26.4(2.8)	27.1(2.6)	24.4(5.3)	0.168	26.4(3.7)	24.7(1.8)	0.233
MOCA	· Normal	23(72)	16(76)	9(56)	0.585	45(74)	3(38)	0.157
	· Det leve	8(25)	4(19)	5(31)		13(21)	4(50)	
	· Det Mayor	0(0)	0(0)	1(6)		1(2)	0(0)	
	· Det sospecha	1(3)	1(5)	1(6)		2(3)	1(13)	
WAIS-IV	retencion digitos	(n=3)	(n=5)	(n=5)	0.307	12(20)	4(50)	0.056
	· Bajo	2(67)	1(20)	1(20)				
	· Normal	1(33)	4(80)	4(80)				
	Aritmetica	10 (31)	3 (14)	4 (25)	0.374	15(25)	2(25)	0.980
	· Normal							
		Letras y numeros	(n=30)		(n=15)	0.568	9(16)	2(25)
	· Bajo	6 (20)	2 (10)	3 (20)				
	· Normal	24 (80)	19 (90)	12 (80)				
Fluidez	F.Fonologica P	6(19)	2(10)	4(25)	0.451	10(16)	2(25)	0.546
	· Normal							
	F.Fonologica M	0(0)	0(0)	1(6)	0.186	1(2)	0(0)	0.715
	· Normal							
Wisconsin	Categorias correctas	3(10)	3(14)	4(25)	0.372	(n=60)	1(13)	0.851
	· Normal							
	Errores perseverativos	(n=31)		(n=15)	0.247	4(7)	0(0)	0.448
	· Bajo	2(6)	0(0)	2(13)				
	· Normal	29(94)	21(100)	13(87)				
		Total errores	0	0	0		0	0
	· Bajo	100%						
stroop	Palabra color	(n=30)	(n=20)		0.04	(n=59)	(n=7)	0.621
	· Bajo	0(0)	0(0)	2(13)		2(3)	0(0)	
	· Normal	30(100)	20(100)	14(88)	57(97)	7(100)		
		Interferencia	0	0	0		0	0
	· Normal	100%						
Torre de Londres	total correctas	3(9)	3(14)	3(19)	0.648	8(13)	1(13)	0.961
	· Normal							
	Movs excedentes	7(22)	(n=20)	3(19)	0.828	11(18)	(n=7)	0.502
	· Normal		25(78)				17(85)	
	Latencia	9(28)	3(14)	3(19)	0.464	11(18)	4(50)	0.039
	· Normal							
	Ejecucion	(n=31)	(n=20)		0.624	(n=60)	(n=7)	0.214
	· Bajo	13(42)	6(30)	5(31)		20(33)	4(57)	
	· Normal	18(58)	14(70)	11(69)	40(67)	3(43)		
	Resolucion	12(38)	6(29)	6(38)	0.774	20(33)	4(50)	0.336
· Normal	20(63)							

En la evaluación de la memoria explícita (Resultados - Tabla 3B), los análisis se realizaron por separado para los grupos mayores y menores de 50 años. En el grupo de menores de 50 años evaluado mediante la prueba de aprendizaje verbal de California, al subdividir los resultados según el tiempo de evolución de la enfermedad, se identificó que la mayor proporción de puntajes bajos se presentó en el grupo con más de 10 años de evolución en todas las subpruebas, aunque sin diferencia estadísticamente significativa. Excepto en la subprueba de recuerdo libre

a largo plazo en la que la mayor proporción de puntaje bajo se ubicó en el grupo de menos de 5 años de evolución, y en este caso sí hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p=0.016$).

Adicionalmente, no se evidencio mejoría en la evocación verbal tras la facilitación con claves, por lo que se considera no hay compromiso de la función ejecutiva que impacte la memoria explícita verbal. Este hallazgo sugiere que las fallas corresponden a un proceso mnésico.

En el grupo de mayores de 50 años, evaluado mediante el Free and cued selective reminding test, se identificó una tendencia de puntaje bajo en el grupo de menos de 5 años de evolución de la enfermedad. Sin embargo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa comparado con los demás grupos por tiempo de evolución. Además, se identificó únicamente en el grupo de menos de 5 años de evolución si había falla en el componente ejecutivo de la memoria explícita dada la mejoría en el acceso a la información tras la facilitación de las claves.

Resultados V. Tabla 3 B - Memoria explícita verbal por tiempo de evolución y escala EDSS

Tabla 3 B		Tiempo de Evolucion				EDSS		
		<5 años (n=32), Fa(%)	5 - 10 años (n=21), Fa (%)	> 10 años (n=16), Fa (%)	Valor p	<6 p (n=61), Fa (%)	>= 6 p (n=8) , Fa (%)	Valor p
California	Libre 1	(n=29)	(n=16)	(n=11)	0.075	(n=50)	(n=6)	0.618
	· Bajo	29(100)	14(88)	11(100)		48(96)	6(100)	
	· Normal	0(0)	2(13)	0(0)	2(4)	0(0)		
	Libre 5	(n=29)	(n=16)	(n=11)	0.212	(n=50)	(n=6)	0.227
	· Bajo	23(79)	12(75)	11(100)		40(80)	6(100)	
	· Normal	6(21)	4(25)	0(0)	10(20)	0(0)		
	Libre lista B	(n=29)	(n=16)	(n=11)	0.188	(n=50)	(n=6)	0.290
	· Bajo	25(86)	12(75)	11(100)		42(84)	6(100)	
· Normal	4 (14)	4(25)	0(0)	8(16)	0(0)			
Libre corto	(n=29)	(n=16)	(n=11)	0.061	(n=50)	(n=6)	0.154	
· Bajo	24(83)	9 (56)	10(91)		37(74)	6(100)		
· Normal	5 (17)	7(44)	1(9)	13(26)	0(0)			
con claves corto	(n=29)	(n=16)	(n=11)	0.084	(n=50)	(n=6)	0.257	
· Bajo	25(86)	11(69)	11(100)		41(82)	6(100)		
· Normal	4(14)	5(31)	0(0)	9(18)	0(0)			
Libre largo	(n=29)	(n=16)	(n=11)	0.016	(n=50)	(n=6)	0.846	
· Bajo	26(90)	9(56)	10(80)		40(80)	5(83)		
· Normal	3(10)	7(44)	1(9)	10(20)	1(17)			
con claves largo	(n=29)	(n=16)	(n=11)	0.075	(n=50)	(n=6)	0.369	
· Bajo	27(93)	12(75)	11(100)		44(88)	6(100)		
· Normal	2(7)	4(25)	0(0)	6(12)	0(0)			
the free and cued	Libre 1	(n=3)	(n=5)	(n=5)	0.164	(n=11)	(n=2)	0.657
	· Bajo	1(33)	0(0)	0(0)		1(9)	0(0)	
	· Normal	2(67)	5(100)	5(100)	10(91)	2(100)		
	Libre total	(n=3)	(n=5)	(n=5)	0.164	(n=11)	(n=2)	0.657
	· Bajo	1(33)	0(0)	0(0)		1(9)	0(0)	
	· Normal	2(67)	5(100)	5(100)	10(91)	2(100)		
Total	(n=3)	(n=5)	(n=5)	0.420	(n=11)	(n=2)	0.657	
· Bajo	0(0)	1(20)	0(0)		1(9)	0(0)		
· Normal	3(100)	4(80)	5(100)	10(91)	2(100)			
Diferido libre	(n=3)	(n=5)	(n=5)	0.307	(n=11)	(n=2)	0.305	
· Bajo	2(67)	1(20)	1(2)		4(36)	0(0)		
· Normal	1(33)	4(80)	4(80)	7(64)	2(100)			
Diferido total	(n=3)	(n=5)	(n=5)	0.420	(n=11)	(n=2)	0.657	
· Bajo	0(0)	1(20)	0(0)		1(9)	0(0)		
· Normal	3(100)	4(80)	5(100)	10(91)	2(100)			

También se realizó análisis bivariado de acuerdo con el grado de discapacidad, basado en la escala del EDSS, categorizado en grupos de <6 puntos o \geq 6 puntos. Se evaluó el comportamiento de las pruebas cognitivas realizadas, cuyos resultados se describen en la Tabla 2B.

En el tamizaje cognitivo global mediante la prueba MoCA, se observó un puntaje promedio correspondiente a deterioro cognitivo leve (24.7 puntos, DE 1.8) en aquellos sujetos con EDSS \geq 6 puntos. En contraste, los sujetos con EDSS < 6 puntos tenían un puntaje dentro de rangos normales. No obstante, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0.233$).

En la prueba de WAIS-IV, se observó un predominio de resultados normales. Sin embargo, en la subprueba de retención de dígitos y la de letras y números, se identificó una mayor proporción de puntaje bajo (50% y 25% respectivamente) en el grupo de EDSS ≥ 6 puntos. A pesar de esta tendencia, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p=0.056$, y $p=0.5$ respectivamente).

En las pruebas de fluidez, también predominó los resultados normales, pero se identificó en la subprueba fonológica P del grupo de EDSS ≥ 6 puntos una mayor proporción de puntaje bajo (25%) que en el grupo de EDSS < 6 puntos (16%), aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p=1.04$).

En la prueba de tarjetas de Wisconsin, se observó un predominio de resultados dentro de rangos normales. Sin embargo, en la subprueba de errores perseverativos el puntaje bajo se presentó en el grupo de EDSS < 6 puntos en un 7%, mientras que los ≥ 6 puntos no se registraron errores. A pesar de este hallazgo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos. En la subprueba de total errores todos los resultados se ubicaron dentro de rangos normales y en categorías correctas no hubo diferencias entre los grupos de EDSS. En la prueba de stroop, tampoco se presentaron diferencias entre los grupos según la escala de EDSS.

En la evaluación de resolución de problemas mediante la prueba de la torre de Londres, se observó predominio de resultados dentro de rangos normales. Sin embargo, en las subpruebas de movimientos excedentes, latencia, ejecución y resolución, si se evidencia una mayor proporción del puntaje bajo en cada prueba para los subgrupos con EDSS ≥ 6 puntos. No obstante, solo uno de ellos, la latencia con un 50%, mostró una diferencia estadísticamente significativa con $p= 0.039$.

En la evaluación de la memoria explícita (Resultados - Tabla 3B), en los menores de 50 años evaluados con la prueba de California, la mayor proporción de puntaje bajo se observó en el grupo con puntaje de escala EDSS ≥ 6 en todas las subpruebas, sin evidenciar mejoras con el uso de claves. Por tanto, no se identificó impacto de la función ejecutiva sobre la memoria explícita, sino una falla mnésica.

En los mayores de 50 años evaluados con la prueba de The free and cued, en las cinco subpruebas realizadas, todos los pertenecientes al grupo de ≥ 6 puntos en escala EDSS obtuvieron puntajes normales. En el grupo de EDSS < 6 , en la prueba de diferido libre se evidencia una mayor proporción de puntaje bajo; sin embargo, para esta y las demás subpruebas, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ni impacto de la función ejecutiva.

Dentro del análisis no se aplicó comparación con exposición a tóxicos debido a la baja proporción de pacientes. De igual forma, no se realizó análisis estratificando por sexo ni por fenotipo ya que se contaba con una muestra insuficiente para los subgrupos comparativos, dado predominio de género femenino y de fenotipo recurrente remitente, respectivamente.

Debido a que el tamaño de muestra en cada comorbilidad o grupo de escolaridad era bajo, se realizó un análisis por agrupación para su evaluación mediante pruebas ejecutivas. Se agruparon

como enfermedades cardiometabólicas la obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad tiroidea; mientras que las enfermedades neuropsiquiátricas incluyeron migraña, epilepsia, depresión y ansiedad. Estos dos grupos de comorbilidades se evaluaron por separado en comparación con el resto de la población analizada, dado que en algunos casos coexistían comorbilidades cardiometabólica y neuropsiquiátrica. De igual forma el nivel académico se agrupó en nivel medio, que incluyó secundaria incompleta, secundaria completa y formación técnica, y como nivel alto aquellos con pregrado y posgrado.

Al realizar el análisis comparativo por comorbilidades (Resultados - Tablas 4A y 4B), se identificó, en el tamizaje de la función cognitiva global mediante la prueba MoCA, un menor puntaje, correspondiente a riesgo de deterioro cognitivo, en el grupo con comorbilidades cardiometabólicas, mientras que se observó un puntaje normal en aquellos sin estas condiciones. Paralelamente, el puntaje en la prueba MoCA fue igual en aquellos con comorbilidades neuropsiquiátricas y aquellos sin estas, sin encontrar en ambos casos diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a las pruebas ejecutivas, inicialmente, en la prueba WAIS-IV para la evaluación de la memoria de trabajo, hubo predominio de resultados normales; sin embargo, la mayor proporción de puntajes bajos se observó en el grupo con comorbilidades cardiometabólicas. No obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En los participantes con comorbilidades neuropsiquiátricas, la mayor proporción de puntaje bajo se ubicó únicamente en la subprueba de aritmética; sin embargo, para todas las subpruebas no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas. De forma similar, en la prueba de fluidez (búsqueda activo-ejecutiva) predominó el desempeño normal; no obstante, se identificó mayor proporción de puntaje bajo en el grupo con comorbilidades cardiometabólicas, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.016$) en la subprueba de fluidez fonológica P. Mientras que en el grupo con comorbilidades neuropsiquiátricas se observó una menor proporción de puntaje bajo en comparación con aquellos sin comorbilidad neuropsiquiátrica, sin diferencias estadísticamente significativa entre los grupos.

En la evaluación de la flexibilidad cognitiva y el razonamiento mediante la prueba de Wisconsin predominó el desempeño normal, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de comorbilidad cardiometabólica y el resto de la población. En la comparación por enfermedad neuropsiquiátrica también predominó el desempeño normal; sin embargo, aquellos con esta comorbilidad presentaron una menor proporción de puntaje bajo en comparación con el resto de la población, aunque sin diferencia estadísticamente significativa. La prueba de Stroop para la evaluación del control inhibitorio, mostró predominio de resultados normales; no obstante, se observó una mayor proporción de puntaje bajo en el grupo con comorbilidades cardiometabólicas, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.042$).

En la evaluación de la planeación y solución de problemas mediante la torre de Londres predominó el desempeño normal; sin embargo, se observó una tendencia de mayor proporción de puntaje bajo en la subprueba de latencia tanto para comorbilidad cardiometabólica como en el grupo de comorbilidad neuropsiquiátrica, en comparación con aquellos sin comorbilidades.

No obstante, esta y las demás subpruebas no presentaron diferencias estadísticamente significativas.

Adicionalmente se realizó la evaluación de la memoria explícita verbal mediante las pruebas de California y The free & Cued, según el grupo etario. No se identificó una tendencia de puntaje bajo de un grupo de comorbilidad respecto al otro, ni se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

También se realizó un análisis del nivel educativo en relación con las pruebas aplicadas. Inicialmente, en el tamizaje de función cognitiva mediante la prueba MoCA, se observó un puntaje correspondiente a deterioro cognitivo leve (promedio 24.5 puntos, 4.8 DE) en el grupo de nivel educativo medio, en comparación con un puntaje normal (promedio 27 puntos, 2.3 DE) en el grupo con nivel educativo avanzado, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.005$).

En las pruebas de función ejecutiva, comenzando con la evaluación de la memoria de trabajo mediante la prueba WAIS-VI predominó el desempeño normal; sin embargo, se identificó una mayor proporción de puntajes bajos en las tres subpruebas en el grupo de nivel educativo medio, y con diferencia estadísticamente significativa en dos de las tres subpruebas ($p=0.045$ y $p=0.044$). En la prueba de fluidez de búsqueda activo-ejecutiva también predominó el desempeño normal, no obstante, se observó una mayor proporción de puntaje bajo en el grupo de nivel educativo medio y una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.012$) únicamente para la subprueba de fluidez fonológica P. En la evaluación de flexibilidad cognitiva mediante la prueba de Wisconsin, predominó el desempeño normal; sin embargo, en la subprueba de categorías correctas se observó una mayor proporción de puntuación baja en el grupo de nivel educativo medio ($p=0.084$). En las pruebas para el control inhibitorio y la de solución de problemas predominó el desempeño normal; no obstante, también se evidenció una tendencia de mayor proporción de puntaje bajo en el grupo de nivel educativo medio. Sin embargo, ninguna subprueba mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

En la evaluación de la memoria explícita verbal, en el grupo de menores de 50 años (prueba de California) predominó el desempeño bajo, con una tendencia a una mayor proporción de puntaje bajo en el grupo de nivel de educación medio. No obstante, no se evidenciaron mejoras con el uso de claves, lo que indicaría que no hay compromiso de la función ejecutiva, sino un compromiso de tipo mnésico. En el grupo de mayores de 50 años (prueba de free & cued) predominó el desempeño normal; sin embargo, se observaron leves mejoras en el grupo de nivel educativo medio, lo cual podría sugerir que este grupo presenta fallas ejecutivas que impactan la memoria explícita, sin embargo, a pesar de ello, no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Resultados VI. Tabla 4 A - Función cognitiva y ejecutiva por comorbilidades y nivel educativo

Tabla 4 A		Cardio-metabólicas			Neuropsiquiátricas			Nivel Educativo		
		Con (n=25) Fa (%)	Sin (n=44) Fa (%)	valor P	Con (n=13) Fa (%)	Sin (n=56) Fa (%)	Valor p	Medio (n=24) Fa (%)	Avanzado (n=44) Fa (%)	Valor p
MOCA	· Media(DE) *	25.3(4.6)	26.7(2.7)	0.118	26.8(2.2)	26.0(3.8)	0.509	24.5(4.8)	27(2.3)	0.005
WAIS-IV	Reten dígitos									
	· Bajo	9(36)	7(16)	0.057	2(15)	14(25)	0.459	9(38)	7(16)	0.045
	· Normal	16(64)	37(84)		11(85)	42(75)		15(63)	37(84)	
	Aritmética									
	· Bajo	7(28)	10(23)	0.625	4(31)	13(23)	0.569	8(33)	9(20)	0.241
	· Normal	18(72)	34(77)		9(69)	43(77)		16(67)	35(80)	
	Letras y números									
	· Bajo	6(26)	5(12)	0.133	(n=12) 0(0)	(n=54) 11(20)	0.087	7(29)	4(10)	0.044
	· Normal	17(74)	38(88)		12(100)	43(80)		17(71)	37(90)	
Fluidez	Fonológica P									
	· Bajo	8(32)	4(9)	0.016	1(8)	11(20)	0.306	8(33)	4(9)	0.012
	· Normal	17(68)	40(91)		12(92)	45(80)		16(67)	40(91)	
	Fonológica M									
	· Bajo	1(4)	0(0)	0.181	0(0)	1(2)	0.627	1(4)	0(0)	0.173
	· Normal	24(96)	44(100)		13(100)	55(98)		23(96)	44(100)	
Wisconsin	Categ correctas									
	· Bajo	4(16)	(n=43) 6(14)	0.818	0(0)	(n=55) 10(18)	0.096	6(25)	(n=43) 4(9)	0.084
	· Normal	21(84)	37(86)		13(100)	45(82)		18(75)	39(91)	
	Error preserverativo									
	· Bajo	(n=24) 1(4)	(n=43) 3(7)	0.642	0(0)	(n=54) 4(7)	0.312	(n=23) 1(4)	(n=43) 3(7)	0.670
	· Normal	23(96)	40(93)		13(100)	50(93)		22(96)	40(93)	
Stroop	Palabra color									
	· Bajo	(n=22) 2(9)	0(0)	0.042	(n=11) 0(0)	(n=55) 2(4)	0.521	(n=23) 2(9)	(n=42) 0(0)	0.052
	· Normal	20(91)	44(100)		11(100)	53(96)		21(91)	42(100)	
	Torre de Londres	Total correctas								
· Bajo		3(12)	6(14)	0.846	2(15)	7(13)	0.781	4(17)	5(11)	0.537
· Normal		22(88)	38(86)		11(85)	49(88)		20(83)	39(89)	
Mov excedentes										
· Bajo		(n=24) 4(17)	9(20)	0.704	1(8)	(n=55) 12(22)	0.244	7(30)	6(14)	0.099
	· Normal	20(83)	35(80)		12(92)	43(78)		16(70)	38(86)	
	Latencia									
	· Bajo	7(28)	8(18)	0.342	4(31)	11(20)	0.381	8(33)	7(16)	0.098
	· Normal	18(72)	36(82)		9(69)	45(80)		16(67)	37(84)	
	Ejecución									
	· Bajo	(n=24) 9(38)	(n=43) 15(35)	0.830	5(38)	(n=54) 19(35)	0.825	(n=23) 12(52)	(n=43) 12(28)	0.051
	· Normal	15(63)	28(65)		8(62)	35(65)		11(48)	31(72)	
	Resolución									
	· Bajo	9(36)	15(34)	0.873	5(38)	19(34)	0.757	11(46)	13(30)	0.179
	· Normal	16(64)	29(66)		8(62)	37(66)		13(54)	31(70)	

Resultados VII. Tabla 4 B - Memoria explícita verbal por comorbilidades y nivel educativo

Tabla 4 B		Cardio-metabólicas			Neuropsiquiátricas			Nivel Educativo		
		Con (n=25) Fa (%)	Sin (n=44) Fa (%)	valor P	Con (n=13) Fa (%)	Sin (n=56) Fa (%)	Valor p	Medio (n=24) Fa (%)	Avanzado (n=44) Fa (%)	Valor p
California	Libre 1	(n=17)	(n=39)	0.342	(n=12)	(n=44)	0.316	(n=18)	(n=37)	0.315
	· Bajo	17(100)	37(95)		11(92)	43(98)		18(100)	35(95)	
	· Normal	0(0)	2(5)	1(8)	1(2)	0(0)	2(5)			
	Libre 5	(n=17)	(n=39)	0.136	(n=12)	(n=44)	0.903	(n=18)	(n=37)	0.131
	· Bajo	12(71)	34(87)		10(83)	36(82)		17(94)	29(78)	
	· Normal	5(29)	5(13)	2(17)	8(18)	1(6)	8(22)			
	Libre lista B	(n=17)	(n=39)	0.722	(n=12)	(n=44)	0.790	(n=18)	(n=37)	0.187
· Bajo	15(88)	33(85)	10(83)		38(86)	17(94)		30(81)		
· Normal	2(12)	6(15)	2(17)	6(14)	1(6)	7(19)				
Libre corto plazo	(n=17)	(n=39)	0.515	(n=12)	(n=44)	0.544	(n=18)	(n=37)	0.519	
· Bajo	14(82)	29(74)		10(83)	33(75)		15(83)	28(76)		
· Normal	3(18)	10(26)	2(17)	11(25)	3(17)	9(24)				
Con claves corto plazo	(n=17)	(n=39)	0.316	(n=12)	(n=44)	0.949	(n=18)	(n=37)	0.187	
· Bajo	13(76)	34(87)		10(83)	37(84)		17(94)	30(81)		
· Normal	4(24)	5(13)	2(17)	7(16)	1(6)	7(19)				
Libre largo plazo	(n=17)	(n=39)	0.224	(n=12)	(n=44)	0.053	(n=18)	(n=37)	0.343	
· Bajo	12(71)	33(85)		12(100)	33(75)		16(89)	29(78)		
· Normal	5(29)	6(15)	0(0)	11(25)	2(11)	8(22)				
Con claves largo plazo	(n=17)	(n=39)	0.316	(n=12)	(n=44)	0.176	(n=18)	(n=37)	0.525	
· Bajo	13(76)	34(87)		12(100)	38(86)		17(94)	33(89)		
· Normal	4(24)	5(13)	0(0)	6(14)	1(6)	4(11)				
The Free & Cued	Libre 1	(n=8)	(n=5)	0.411	(n=1)	(n=12)	0.764	(n=6)	(n=7)	0.261
	· Bajo	1(13)	0(0)		0(0)	1(8)		1(17)	0(0)	
	· Normal	7(88)	5(100)	1(100)	11(92)	5(83)	7(100)			
	Libre total	(n=8)	(n=5)	0.411	(n=1)	(n=12)	0.764	(n=6)	(n=7)	0.261
	· Bajo	1(13)	0(0)		0(0)	1(8)		1(17)	0(0)	
	· Normal	7(88)	5(100)	1(100)	11(92)	5(83)	7(100)			
Total	(n=8)	(n=5)	0.188	(n=1)	(n=12)	0.764	(n=6)	(n=7)	0.335	
· Bajo	0(0)	1(20)		0(0)	1(8)		0(0)	1(14)		
· Normal	8(100)	4(80)	1(100)	11(92)	6(100)	6(86)				
Diferido libre	(n=8)	(n=5)	0.569	(n=1)	(n=12)	0.488	(n=6)	(n=7)	0.164	
· Bajo	2(25)	2(40)		0(0)	4(33)		3(50)	1(14)		
· Normal	6(75)	3(60)	1(100)	8(67)	3(50)	6(86)				
Diferido total	(n=8)	(n=5)	0.188	(n=1)	(n=12)	0.764	(n=6)	(n=7)	0.335	
· Bajo	0(0)	1(20)		0(0)	1(8)		0(0)	1(14)		
· Normal	8(100)	4(80)	1(100)	11(92)	6(100)	6(86)				

En resumen, al analizar de forma global las pruebas evaluadas según los grupos por tiempo de evolución de la enfermedad, grado de discapacidad, comorbilidades y nivel educativo, se identificaron diferencias estadísticamente significativas asociadas a un menor desempeño en algunas funciones, las cuales correspondieron al control inhibitorio de aquellos con más de 10 años de evolución de la enfermedad y en la planeación y solución de problemas en mayor discapacidad según la escala EDSS (>6). Asimismo, el grupo de nivel educativo medio presentó deterioro cognitivo leve y menor desempeño en las funciones de memoria de trabajo y búsqueda activo-ejecutiva. De igual manera, la presencia de comorbilidad cardiometabólica se asoció con menor desempeño también en las funciones de búsqueda activo-ejecutiva y en el control inhibitorio. En conjunto estos resultados se alinean con lo planteado en la hipótesis planteada al inicio del estudio.

Paralelamente, el impacto de alteración en la función ejecutiva sobre el desempeño de la memoria explícita verbal se identificó de forma global en la población mayor de 50 años, en el grupo de menos de 5 años de evolución de la enfermedad y en el grupo de nivel educativo medio. No obstante, estos resultados no cuentan con respaldo de significancia estadística dado la forma en la que se evalúa este resultado.

8. Discusión

De acuerdo con los hallazgos de la evaluación neuropsicológica y los respectivos análisis estadísticos, se objetivó un déficit significativo del control inhibitorio, que impacta en la capacidad para generar respuestas controladas frente a tareas cognitivamente contradictorias o previamente automatizadas en pacientes con una duración de enfermedad superior a 10 años. Esto sugiere un declive progresivo de esta función ejecutiva en relación a la cronicidad de la EM. Este resultado contrasta parcialmente con lo reportado por Clough et al (55), quienes, utilizando medidas oculomotoras, encontraron que la tasa de errores inhibitorios no se incrementa con la duración de la enfermedad. Sin embargo, sí observaron un aumento en la latencia sacádica, lo cual indica que ciertos componentes del control inhibitorio pueden deteriorarse selectivamente con el tiempo. Este hallazgo es relevante, ya que diferentes tareas pueden activar mecanismos distintos dentro del dominio ejecutivo inhibitorio, y la latencia motora podría reflejar deterioro subclínico antes que errores manifiestos en tareas verbales.

Los hallazgos de este estudio concuerda en mayor medida con lo descrito por Achiron et al., quienes reportaron que el deterioro cognitivo, incluyendo funciones ejecutivas, se hace más evidente después de cinco años de evolución de la EM, lo que apoya la existencia de una trayectoria progresiva del daño cognitivo asociado con la duración de la enfermedad (56). Esta progresión también fue respaldada por Rocca et al (57), quienes identificaron alteraciones en la activación y en la conectividad cerebelosa y prefrontal asociadas con la duración de la enfermedad, las cuales podrían repercutir en el control inhibitorio y otras funciones cognitivas.

En conjunto, estos estudios sugieren que, aunque algunos aspectos del control inhibitorio pueden no deteriorarse de forma lineal o detectable mediante todas las pruebas, existe evidencia de que la duración de la enfermedad contribuye a disfunciones ejecutivas generalizadas, particularmente cuando se supera el umbral de los 10 años de evolución, como se evidenció en nuestra cohorte. Este hallazgo refuerza la necesidad de monitoreo longitudinal e intervenciones neuropsicológicas tempranas, incluso en etapas aparentemente estables desde el punto de vista clínico.

Por otra parte, en nuestra cohorte encontramos una relación entre el deterioro de funciones de planeación y solución de problemas y el grupo con mayor grado de discapacidad según la escala EDSS. En el 2014 Cerezo García et al (5), publicaron un estudio de casos y controles en el que evaluaron el perfil ejecutivo mediante seis pruebas, tres de las cuales fueron las mismas utilizadas en nuestro estudio: la prueba Stroop, Wisconsin Card Sorting Test, y la prueba WAIS-III. El estudio incluyó 100 pacientes con EM y 30 controles, y encontró afectación en los

componentes de flexibilidad cognitiva, inhibición y abstracción, y con peor desempeño en aquellos con formas progresivas de la enfermedad y mayores puntajes de la escala EDSS.

Sin embargo, también es importante tener presente que la presencia de elementos de disfunción ejecutiva puede reflejar una carga de enfermedad que no es plenamente identificada por la EDSS en etapas tempranas de la enfermedad. Esto se debe a que dicho instrumento se enfoca tradicionalmente en déficits motores, visuales y de deambulación, por lo que su puntaje tiende a incrementarse en fases más prolongadas de evolución y mayor severidad de la enfermedad (58,59). Estudios como el de Krieger et al (60) reportan que pacientes con puntajes bajos en el EDSS pueden presentar ya déficits cognitivos relevantes, lo cual sugiere que el deterioro ejecutivo puede manifestarse de forma paralela, pero parcialmente independiente, de la progresión motora.

Este hallazgo es consistente con lo reportado por Saccà et al (59) y Sarnataro et al (58), quienes proponen la integración de medidas cognitivas dentro de la escala EDSS como estrategia para mejorar la sensibilidad frente al impacto cognitivo real de la EM, particularmente en dominios ejecutivos. Por tanto, la inclusión sistemática en la práctica clínica y en estudios longitudinales de evaluaciones ejecutivas mediante pruebas específicas como Torre de Londres dentro de la valoración integral del paciente con EM, podría ofrecer una visión más completa de la progresión y del impacto funcional de la enfermedad (60).

La literatura ha demostrado que los pacientes con mayor nivel educativo tienden a presentar un funcionamiento cognitivo más conservado, probablemente debido a una mejor reserva cognitiva, la cual permite una menor manifestación de deterioro cognitivo incluso ante una carga significativa de atrofia cerebral y lesiones desmielinizantes (61,62). Así mismo, múltiples estudios han evidenciado que el nivel educativo puede amortiguar el impacto negativo de la EM sobre funciones ejecutivas y memoria verbal (63). Incluso se ha reportado que la educación protege frente a la disminución de la velocidad de procesamiento, uno de los dominios cognitivos más frecuentemente alterados en la EM. No obstante, también se ha señalado que este efecto protector tiende a atenuarse a medida que progresa la enfermedad y se acumula el daño estructural cerebral, como la atrofia cerebral (64). Estos hallazgos refuerzan la importancia de considerar el nivel educativo en la interpretación del rendimiento neuropsicológico y sugieren que un menor nivel educativo podría predisponer a una manifestación más evidente del deterioro en tareas que requieren control inhibitorio, planificación y memoria verbal, especialmente en pacientes con formas progresivas o de larga evolución de la enfermedad.

No obstante, el nivel educativo, aun siendo un potente modulador del rendimiento cognitivo en la EM, no actúa de manera aislada. Su efecto protector puede verse comprometido en presencia de factores biológicos adversos, particularmente comorbilidades cardiometabólicas, cuya prevalencia en pacientes con EM está aumentando. La hipertensión, obesidad y diabetes han mostrado asociaciones independientes con un peor desempeño en funciones ejecutivas (55,61). Estos hallazgos se pueden compararse con los resultados de este estudio, en el que se observaron alteraciones especialmente en la fluidez y control inhibitorio; lo que refuerza la necesidad de adoptar una perspectiva clínica más integral sobre el deterioro cognitivo.

La hipertensión, por ejemplo, ha sido implicada en alteraciones de la sustancia blanca que afectan regiones cerebrales críticas para la función ejecutiva. El estudio de Li et al (65) demostró que la duración de la hipertensión se correlaciona con una mayor carga de hiperintensidades en sustancia blanca y una reducción de la integridad estructural cerebral, lo cual se asocia con un deterioro significativo en la velocidad de procesamiento y el control inhibitorio.

Por otro lado, la obesidad ha sido asociada con una mayor actividad inflamatoria observable en resonancia magnética y con una progresión más rápida de la discapacidad cognitiva. Wu et al (66) reportan que individuos con obesidad presentan un peor rendimiento en dominios ejecutivos y mayor carga lesional. Además, los efectos parecen ser aún más perjudiciales cuando la obesidad coexiste con otros factores de riesgo, como el tabaquismo (67).

La diabetes y la resistencia a la insulina también son relevantes en este contexto. Ayromlou et al (68), en 2023, encontraron una asociación directa entre la disfunción metabólica y el deterioro en memoria verbal y de las funciones ejecutivas, lo que sugiere que los mecanismos neuroendocrinos pueden agravar los déficits cognitivos en EM, independientemente de otros factores evaluados como el grado de discapacidad motora o la duración de la enfermedad. De forma similar, Giannopapas et al (69) identificaron que factores como la diabetes, la hipertensión y, especialmente la dislipidemia, pueden contribuir al deterioro cognitivo y sugieren una evaluación y seguimiento estrecho de estos factores.

Estos hallazgos implican que los pacientes con EM y comorbilidades cardiometabólicas podrían tener un mayor riesgo de presentar alteraciones tempranas en las funciones ejecutivas, incluso cuando presentan niveles bajos de discapacidad motora según la EDSS. Esta interpretación concuerda con lo planteado en otros estudios (59,60) los cuales señalan que las escalas centradas principalmente en la discapacidad física pueden subestimar la carga real de la enfermedad cuando no integran la dimensión cognitiva. Esto también podría reflejarse en los resultados de la mayoría de las pruebas de este estudio, en las que los puntajes comparativos entre niveles bajos o elevados de EDSS no mostraron diferencias significativas, con excepción de la planeación y solución de problemas donde se observó un menor desempeño en el grupo de mayor discapacidad.

En conjunto, estos datos respaldan la necesidad de evaluar de manera sistemática no sólo la progresión de la EM, sino también las comorbilidades cardiometabólicas y su interacción con variables protectoras como el nivel educativo, con el fin de comprender mejor la heterogeneidad del deterioro cognitivo y proponer estrategias preventivas más efectivas.

Paralelamente, con el objetivo de evaluar cómo la función ejecutiva impacta en otras funciones cognitivas, en nuestro estudio se evaluó la memoria explícita verbal agrupando a los participantes por edad, de acuerdo con el tipo de prueba aplicada. De forma global, los mayores de 50 años presentaron un desempeño dentro de rangos normales, sin embargo, se identificó interferencia de la función ejecutiva en su rendimiento. En contraste, en los menores de 50 años mostraron bajo desempeño en la prueba, no se evidenció interferencia de la función ejecutiva. Este resultado heterogéneo podría explicarse en parte, por las características de la prueba utilizada donde se facilita una estrategia de aprendizaje mediante la codificación de pistas. El

estudio de casos y controles realizado por Introzzi y cols., en el que se utilizó una prueba aplicada a adultos sin restricción de edad, sugiere que los problemas de la memoria episódica (memoria explícita verbal) en los pacientes con EM pueden interpretarse como la manifestación de una alteración de las funciones ejecutivas (70)

Además, en la evaluación según el tiempo de evolución de la enfermedad se encontró un menor desempeño en pacientes menores de 50 años con más de 10 años de evolución de la enfermedad, en quienes se evidenció deterioro en los procesos de almacenamiento y consolidación, propios de la memoria explícita, sin observarse interferencia de la función ejecutiva en este bajo rendimiento. Este hallazgo se alinea con lo reportado por Krijnen et al. (71), quienes demostraron que el declive de la memoria verbal representa una de las funciones cognitivas más afectadas en un seguimiento de 10 años, y que dicho deterioro se vincula estrechamente con la acumulación de lesiones corticales. La presencia de estas lesiones aumenta conforme se prolonga la duración de la EM, especialmente en los fenotipos progresivos, sin embargo, en este estudio no evaluó la posible interferencia de la función ejecutiva sobre la memoria explícita verbal.

Por otro lado, nuestro estudio reportó que, en pacientes mayores de 50 años con menos de 5 años de evolución de la enfermedad, aunque se observó una tendencia, no se documentó alteración de la memoria explícita verbal *per se*. No obstante, sí se evidenció una mayor interferencia de la función ejecutiva en su desempeño, impactando el acceso espontáneo a la información. Este hallazgo, estaría parcialmente respaldado por Gich et al (72), quienes describen un patrón evolutivo en el deterioro de la memoria explícita verbal. Según estos autores, en las etapas tempranas de la enfermedad el déficit predomina en los procesos de recuperación de la información, asociados a la función ejecutiva; mientras que en etapas más avanzadas de evolución se observa una dificultad en los procesos de almacenamiento y consolidación, propios de la memoria explícita verbal. Este fenómeno se ha planteado como consecuencia de la neurodegeneración. Este deterioro progresivo de la memoria verbal, particularmente evidente en las formas progresivas de la enfermedad y en pacientes con mayor duración de la misma (71–73), no ocurre de manera uniforme entre todos los pacientes con EM.

De igual forma, los hallazgos de Brochet y Ruet (73) refuerzan la idea de que los déficits cognitivos globales, incluida la memoria explícita, no solo se hacen más frecuentes, sino también más severos con el paso del tiempo, especialmente en pacientes con formas progresivas de la enfermedad, en quienes se observa una alteración de un mayor número de dominios cognitivos en comparación de aquellos con formas remitentes.

Asimismo, estos resultados confirman que el deterioro cognitivo en la EM obedece a un modelo multifactorial, en el que convergen factores clínicos, estructurales y sociodemográficos. Por tanto, proponemos que las futuras estrategias diagnósticas y terapéuticas integren evaluaciones cognitivas específicas, consideren el perfil educativo del paciente e incorporen el control riguroso de comorbilidades sistémicas, con el fin de lograr una caracterización más integral del funcionamiento cerebral en EM y optimizar la intervención neurológica y neuropsicológica a lo largo del curso de la enfermedad.

Dentro de las limitaciones del este estudio se encuentra el tamaño de la muestra. Aunque corresponde a una patología con baja prevalencia en nuestro país, lo que podría considerarse una muestra significativa en este contexto, sigue siendo limitada para alcanzar una mayor significancia estadística. Por esta razón, no fue posible completar análisis bivariado de otras variables relevantes, como el fenotipo de la enfermedad, el tiempo de uso de tratamientos modificadores de la enfermedad y la tasa de recaídas.

Adicionalmente, debido al muestreo no probabilístico y a que los participantes proceden de un único centro, los resultados obtenidos carecen de validez externa. Asimismo, dado la metodología descriptiva del estudio, no es posible realizar asociaciones ni establecer riesgos.

Al momento de comparar nuestros hallazgos con otros estudios similares, se identificó una limitación importante, ya que no se encontraron estudios que realizaran un análisis exactamente comparable. Además, ninguno utilizó las mismas pruebas neuropsicológicas, dado que para cada función cognitiva y ejecutiva existe una muy amplia variedad de instrumentos disponibles. Sin embargo, esta limitación también puede considerarse una fortaleza, ya que este enfoque adoptado en este estudio busca caracterizar funciones que han sido escasamente descritas en la literatura y puede aportar bases para futuras investigaciones que amplíen esta caracterización. Finalmente, una fortaleza adicional del estudio es que las pruebas neuropsicológicas fueron aplicadas por el mismo evaluador, en el mismo centro y utilizando la misma batería de evaluación, lo cual aporta mayor homogeneidad y consistencia en la valoración de los pacientes.

9. Conclusiones

Los resultados obtenidos permiten delinear un perfil cognitivo específico en pacientes con esclerosis múltiple (EM), caracterizado por una cognición global preservada, aunque localizada en el límite inferior del rango normativo. Este hallazgo resalta la importancia de utilizar herramientas neuropsicológicas sensibles para la detección precoz de alteraciones cognitivas sutiles, incluso en estadios tempranos de la enfermedad, donde los déficits pueden no ser evidentes con evaluaciones convencionales.

En el dominio de las funciones ejecutivas se evidenció un menor desempeño en dos de ellas: el control inhibitorio y la planeación y solución de problemas. Estas alteraciones se asociaron respectivamente, con una mayor duración de la enfermedad, y con niveles más altos de discapacidad según la escala EDSS, lo que sugiere un posible declive progresivo y acumulativo de estas funciones ejecutivas, y refleja, además, la carga funcional global que impacta al paciente.

La presencia de comorbilidades cardiometabólicas (como hipertensión, diabetes u obesidad) mostró un efecto adverso sobre el control inhibitorio y la fluidez, lo que sugiere un impacto sinérgico entre factores sistémicos y la patología central propia de la EM. Este hallazgo destaca la necesidad de una intervención clínica integral que contemple tanto el manejo neurológico como de las condiciones médicas concomitantes.

Asimismo, se identificó una relación directamente proporcional entre el nivel educativo y el rendimiento cognitivo en los pacientes con esclerosis múltiple, lo cual respalda el concepto de reserva cognitiva como factor amortiguador frente al deterioro cognitivo asociado a la enfermedad.

Finalmente, en relación a la evaluación de la memoria explícita verbal, únicamente se identificó interferencia de la función ejecutiva en el recobro de la información en el grupo de menor tiempo de evolución de la enfermedad y que pertenecen al grupo de mayores de 50 años. Sin embargo, dado la forma de interpretación de este resultado, en el que no se objetiva una diferencia estadísticamente significativa, y dado la heterogeneidad en las pruebas aplicadas según grupos etarios, lo que limita la obtención de resultados completamente comparables, se considera que el impacto de las fallas en la función ejecutiva sobre la memoria explícita tiene una significancia clínica limitada.

10. Referencias

1. Jiménez C, Zarco L, Castañeda C, Otálora M, Martínez A, Rosselli D. Estado actual de la esclerosis múltiple en Colombia. *Acta Neurológica Colomb.* 8 de diciembre de 2015;31(4):385-90. doi:10.22379/2422402256
2. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, Nelson LM, Langer-Gould A, Marrie RA, et al. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology.* 5 de marzo de 2019;92(10):e1029-40. doi:10.1212/WNL.0000000000007035
3. Hoffmann JA, Bareuther L, Schmidt R, Dettmers C. The relation between memory and decision-making in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord.* enero de 2020;37:101433. doi:10.1016/j.msard.2019.101433
4. Heesen C, Schulz KH, Fiehler J, Von Der Mark U, Otte C, Jung R, et al. Correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain Behav Immun.* octubre de 2010;24(7):1148-55. doi:10.1016/j.bbi.2010.05.006
5. Cerezo García M, Martín Plasencia P, Aladro Benito Y. Alteration profile of executive functions in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* mayo de 2015;131(5):313-20. doi:10.1111/ane.12345
6. Verdejo-Garcia A, Bechara A. *Neuropsicología de las funciones ejecutivas.* Vol. 22. 2010;22(2):227-35.
7. Tirapu Ustárroz J, Muñoz Céspedes JM. Memoria y funciones ejecutivas. *Rev Neurol.* 2005;41(08):475. doi:10.33588/rn.4108.2005240
8. Meléndez JC, Redondo R, Escudero J, Satorres E, Pitarque A. Executive Functions, Episodic Autobiographical Memory, Problem-Solving Capacity, and Depression Proposal for a Structural Equations Model. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* marzo de 2019;32(2):81-9. doi:10.1177/0891988718824037
9. Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol.* 3 de enero de 2013;64(1):135-68. doi:10.1146/annurev-psych-113011-143750
10. Oreja-Guevara C, Ayuso Blanco T, Brieva Ruiz L, Hernández Pérez MÁ, Meca-Lallana V, Ramió-Torrentà L. Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 4 de junio de 2019;10:581. doi:10.3389/fneur.2019.00581
11. Harvey PD. Domains of cognition and their assessment. *Dialogues Clin Neurosci.* septiembre de 2019;21(3):227-37. doi:10.31887/DCNS.2019.21.3/pharvey PubMed PMID: 31749647; PubMed Central PMCID: PMC6829170.

12. Hernandez P. JF, Allegri R, Ramirez G SF, Salgado S, Medina S JM. Cap 1. Enfoque semiológico de los pacientes con deterioro cognitivo. En: Tratado de neurología cognitiva y demencias. Asociación Colombiana de Neurología; 2022. p. 15-43.
13. Tulving E. Episodic and semantic Memory. En: Organization of Memory. 1972.
14. Ricarte JJ, Ros L, Latorre JM, Muñoz MD, Aguilar MJ, Hernandez JV. Role of anxiety and brooding in specificity of autobiographical recall. *Scand J Psychol.* diciembre de 2016;57(6):495-500. doi:10.1111/sjop.12323
15. O'Brien TJ, Wadley V, Nicholas AP, Stover NP, Watts R, Griffith HR. The Contribution of Executive Control on Verbal-Learning Impairment in Patients with Parkinson's Disease with Dementia and Alzheimer's Disease. *Arch Clin Neuropsychol.* 1 de mayo de 2009;24(3):237-44. doi:10.1093/arclin/acp029
16. Cristofori I, Cohen-Zimmerman S, Grafman J. Executive functions. En: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2019 [citado 20 de octubre de 2022]. p. 197-219. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128042816000112> doi:10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2
17. Rabinovici GD, Stephens ML, Possin KL. Executive Dysfunction. 2015. junio de 2015;21(3):646-59.
18. Jones DT, Graff-Radford J. Executive Dysfunction and the Prefrontal Cortex. *Contin Lifelong Learn Neurol.* diciembre de 2021;27(6):1586-601. doi:10.1212/CON.0000000000001009
19. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* febrero de 2018;17(2):162-73. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2
20. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA.* 23 de febrero de 2021;325(8):765. doi:10.1001/jama.2020.26858
21. Ward M, Goldman MD. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Contin Lifelong Learn Neurol.* agosto de 2022;28(4):988-1005. doi:10.1212/CON.0000000000001136
22. Ojeda E, Díaz-Cortes D, Rosales D, Duarte-Rey C, Anaya JM, Rojas-Villarraga A. Prevalence and clinical features of multiple sclerosis in Latin America. *Clin Neurol Neurosurg.* abril de 2013;115(4):381-7. doi:10.1016/j.clineuro.2012.11.028
23. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *The Lancet.* abril de 2018;391(10130):1622-36. doi:10.1016/S0140-6736(18)30481-1
24. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* enero de 2019;26(1):27-40. doi:10.1111/ene.13819

25. Ortiz Salas PA, Bareño Silva J, Cabrera Lopez L, Rueda Vergara K, Rovira Cañellas À. Resonancia magnética con gadolinio en la fase aguda de las recaídas en esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2017;64(06):241. doi:10.33588/rn.6406.2016310
26. Rojas JI, Patrucco L, Cristiano E. EVALUACIÓN CLÍNICA Y POR IMÁGENES DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE PROGRESIVA. 2019;7.
27. Gaviria Carrillo M, Ortiz Salas PA, Rueda Vergara KP, Cortes Bernal GA, Nava Mesa M, Moreno Medina K. Herramientas para la evaluación integral de la función sexual en pacientes con esclerosis múltiple. *Neurología.* septiembre de 2020;S0213485320302206. doi:10.1016/j.nrl.2020.04.028
28. Alarcón AN, Ayala OD, García JR, Montañés P. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in a Colombian Population. *Mult Scler Relat Disord.* julio de 2020;42:102072. doi:10.1016/j.msard.2020.102072
29. Quiñones Bautista JA. Cap 24. Trastorno cognitivo y esclerosis múltiple. En: *Tratado de Neurología Cognitiva y demencias.* Asociación Colombiana de Neurología; 2022. p. 361-73.
30. Hedmont D. Cap 14. Demencias Secundarias. En: *Tratado de neurología cognitiva y demencias.* Asociación Colombiana de Neurología; 2022. p. 217-33.
31. Sepulcre J, Masdeu JC, Pastor MA, Goñi J, Barbosa C, Bejarano B, et al. Brain pathways of verbal working memory. *NeuroImage.* agosto de 2009;47(2):773-8. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.04.054
32. Drew M, Tippett L, Starkey N, Isler R. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: A descriptive study. *Arch Clin Neuropsychol.* enero de 2008;23(1):1-19. doi:10.1016/j.acn.2007.09.005
33. Calabrese P. Neuropsychology of multiple sclerosis: An overview. *J Neurol.* febrero de 2006;253(S1):i10-5. doi:10.1007/s00415-006-1103-1
34. Ternes AM, Clough M, Foletta P, White O, Fielding J. Executive control deficits correlate with reduced frontal white matter volume in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 9 de agosto de 2019;41(7):723-9. doi:10.1080/13803395.2019.1614536
35. Llufríu S, Martínez-Heras E, Solana E, Sola-Valls N, Sepulveda M, Blanco Y, et al. Structural networks involved in attention and executive functions in multiple sclerosis. *NeuroImage Clin.* 2017;13:288-96. doi:10.1016/j.nicl.2016.11.026
36. Scheffer M, Becker J, de Azeredo LA, Grassi-Oliveira R, de Almeida RMM. Subjective and physiological stress measurement in a multiple sclerosis sample and the relation with executive functions performance. *J Neural Transm.* mayo de 2019;126(5):613-22. doi:10.1007/s00702-019-01981-6

37. Farez MF, Crivelli L, Leiguarda R, Correale J. Decision-making impairment in patients with multiple sclerosis: a case-control study. *BMJ Open*. 29 de julio de 2014;4(7):e004918-e004918. doi:10.1136/bmjopen-2014-004918
38. Genova HM, DeLuca J, Chiaravalloti N, Wylie G. The relationship between executive functioning, processing speed, and white matter integrity in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. julio de 2013;35(6):631-41. doi:10.1080/13803395.2013.806649
39. Dobryakova E, Rocca MA, Valsasina P, Ghezzi A, Colombo B, Martinelli V, et al. Abnormalities of the executive control network in multiple sclerosis phenotypes: An fMRI effective connectivity study: MS Executive Control Network Abnormalities. *Hum Brain Mapp*. junio de 2016;37(6):2293-304. doi:10.1002/hbm.23174
40. Clemens L, Langdon D. How does cognition relate to employment in multiple sclerosis? A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. noviembre de 2018;26:183-91. doi:10.1016/j.msard.2018.09.018
41. Migliore S, Curcio G, Couyoumdjian A, Ghazaryan A, Landi D, Moffa F, et al. Executive functioning in relapsing-remitting multiple sclerosis patients without cognitive impairment: A task-switching protocol. *Mult Scler J*. septiembre de 2018;24(10):1328-36. doi:10.1177/1352458517719149
42. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, et al. Neuropsychological effects of interferon β -1a in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. diciembre de 2000;48(6):885-92. doi:10.1002/1531-8249(200012)48:6%3C885::AID-ANA9%3E3.0.CO;2-1
43. Patti F, Morra VB, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, et al. Subcutaneous Interferon β -1a May Protect against Cognitive Impairment in Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: 5-Year Follow-up of the COGIMUS Study. Villoslada P, editor. *PLoS ONE*. 30 de agosto de 2013;8(8):e74111. doi:10.1371/journal.pone.0074111
44. Jacques FH, Harel BT, Schembri AJ, Paquette C, Bilodeau B, Kalinowski P, et al. Cognitive evolution in natalizumab-treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. enero de 2016;2:205521731665711. doi:10.1177/2055217316657116
45. Solà-Valls N, Vicente-Pascual M, Blanco Y, Solana E, Llufríu S, Martínez-Heras E, et al. Spanish validation of the telephone assessed Expanded Disability Status Scale and Patient Determined Disease Steps in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. enero de 2019;27:333-9. doi:10.1016/j.msard.2018.11.018
46. Gil L, Ruiz De Sánchez C, Gil F, Romero SJ, Pretelt Burgos F. Validation of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in Spanish as a screening tool for mild cognitive impairment and mild dementia in patients over 65 years old in Bogotá, Colombia. *Int J Geriatr Psychiatry*. junio de 2015;30(6):655-62. doi:10.1002/gps.4199

47. Rosas R, Tenorio M, Pizarro M, Cumsille P, Bosch A, Arancibia S, et al. Estandarización de la Escala Wechsler de Inteligencia Para Adultos-Cuarta Edición en Chile. *Psykhé* Santiago. 5 de abril de 2014;23(1):1-18. doi:10.7764/psykhe.23.1.529
48. Pena-Casanova J, Quinones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Verbal Fluency Tests. *Arch Clin Neuropsychol*. 1 de junio de 2009;24(4):395-411. doi:10.1093/arclin/acp042
49. Rivera D, Ramos Usuga D, Fuentes Mendoza EM, Aguayo Arellano A, Rabago Barajas BV, Macías Islas MÁ, et al. Validation of the Norma Latina neuropsychological assessment battery in individuals with multiple sclerosis in Mexico. *Mult Scler Relat Disord*. marzo de 2022;59:103685. doi:10.1016/j.msard.2022.103685
50. Martínez-Ramos A, Peró-Cebollero M, Villaseñor-Cabrera T, Guàrdia-Olmos J. Adaptación y validación del test Torre de Londres en mexicanos adultos mayores de 60 años.
51. Benedict RH, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol*. diciembre de 2012;12(1):55. doi:10.1186/1471-2377-12-55
52. Pena-Casanova J, Gramunt-Fombuena N, Quinones-Ubeda S, Sanchez-Benavides G, Aguilar M, Badenes D, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure (Copy and Memory), and Free and Cued Selective Reminding Test. *Arch Clin Neuropsychol*. 1 de junio de 2009;24(4):371-93. doi:10.1093/arclin/acp041
53. Declaracion de HELSINKI de la AMM. Principios eticos para las investigaciones medicas en seres humanos. Asamblea general, Fortaleza, Brazil; 2013.
54. Ministerio de salud. Resolucion Numero 8430 de 1993. Ministerio de Salud. Normas cientificas, tecnicas y administrativas para la integracion en salud. Republica de Colombia; 1993.
55. Clough M, Millist L, Lizak N, Beh S, Frohman TC, Frohman EM, et al. Ocular motor measures of cognitive dysfunction in multiple sclerosis I: inhibitory control. *J Neurol*. mayo de 2015;262(5):1130-7. doi:10.1007/s00415-015-7645-3
56. Achiron A, Chapman J, Magalashvili D, Dolev M, Lavie M, Bercovich E, et al. Modeling of Cognitive Impairment by Disease Duration in Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Study. *Aktas O*, editor. *PLoS ONE*. 1 de agosto de 2013;8(8):e71058. doi:10.1371/journal.pone.0071058
57. Rocca MA, Bonnet MC, Meani A, Valsasina P, Colombo B, Comi G, et al. Differential Cerebellar Functional Interactions during an Interference Task across Multiple Sclerosis Phenotypes. *Radiology*. diciembre de 2012;265(3):864-73. doi:10.1148/radiol.12120216

58. Sarnataro A, Cuomo N, Russo CV, Carotenuto A, Lanzillo R, Moccia M, et al. Integration of the expanded disability status scale with ambulation, visual and cognitive tests. *Neurol Sci.* octubre de 2024;45(10):4799-805. doi:10.1007/s10072-024-07559-9
59. Saccà F, Costabile T, Carotenuto A, Lanzillo R, Moccia M, Pane C, et al. The EDSS integration with the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis and orientation tests. *Mult Scler J.* agosto de 2017;23(9):1289-96. doi:10.1177/1352458516677592
60. Krieger SC, Antoine A, Sumowski JF. EDSS 0 is not normal: Multiple sclerosis disease burden below the clinical threshold. *Mult Scler J.* diciembre de 2022;28(14):2299-303. doi:10.1177/13524585221108297
61. Pinter D, Sumowski J, DeLuca J, Fazekas F, Pichler A, Khalil M, et al. Higher Education Moderates the Effect of T2 Lesion Load and Third Ventricle Width on Cognition in Multiple Sclerosis. *Weber MS, editor. PLoS ONE.* 27 de enero de 2014;9(1):e87567. doi:10.1371/journal.pone.0087567
62. Martins Da Silva A, Cavaco S, Moreira I, Bettencourt A, Santos E, Pinto C, et al. Cognitive reserve in multiple sclerosis: Protective effects of education. *Mult Scler J.* septiembre de 2015;21(10):1312-21. doi:10.1177/1352458515581874
63. Benedict RHB, Morrow SA, Weinstock Guttman B, Cookfair D, Schretlen DJ. Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *J Int Neuropsychol Soc.* septiembre de 2010;16(5):829-35. doi:10.1017/S1355617710000688
64. Amato MP, Razzolini L, Goretti B, Stromillo ML, Rossi F, Giorgio A, et al. Cognitive reserve and cortical atrophy in multiple sclerosis: A longitudinal study. *Neurology.* 7 de mayo de 2013;80(19):1728-33. doi:10.1212/WNL.0b013e3182918c6f
65. Li Z, Sang F, Zhang Z, Li X. Effect of the duration of hypertension on white matter structure and its link with cognition. *J Cereb Blood Flow Metab.* abril de 2024;44(4):580-94. doi:10.1177/0271678X231214073
66. Wu J, Alfredsson L, Olsson T, Hillert JA, Hedström AK. Obesity Affects Disease Activity and Progression, Cognitive Functioning, and Quality of Life in People With Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* enero de 2025;12(1):e200334. doi:10.1212/NXI.0000000000200334
67. Eva J, Olsson T, Alfredsson L, Hedström AK. Smoking and Obesity Interact to Adversely Affect Disease Progression and Cognitive Performance in Multiple Sclerosis. *Eur J Neurol.* febrero de 2025;32(2):e70058. doi:10.1111/ene.70058
68. Ayromlou H, Hosseini S, Khalili M, Ayromlou S, Khamudchiyan S, Farajdokht F, et al. Insulin resistance is associated with cognitive dysfunction in multiple sclerosis patients: A cross-sectional study. *J Neuroendocrinol.* junio de 2023;35(6):e13288. doi:10.1111/jne.13288

69. Giannopapas V, Stavrogianni K, Christouli N, Kitsos D, Sideri E, Bakalidou D, et al. Do cardiovascular disease comorbidities affect the cognitive function of Multiple Sclerosis patients? *J Clin Neurosci.* junio de 2023;112:20-4. doi:10.1016/j.jocn.2023.04.005
70. Introzzi I, López-Ramón F, Urquijo S. Desempeño mnésico y funciones ejecutivas en pacientes con esclerosis múltiple (EM).
71. Krijnen EA, Jelgerhuis J, Van Dam M, Bouman PM, Barkhof F, Klawiter EC, et al. Evolution of Cortical Lesions and Function-Specific Cognitive Decline in People With Multiple Sclerosis. *Neurology.* junio de 2025;104(11):e213650. doi:10.1212/WNL.0000000000213650
72. Gich J, Salavedra-Pont J, Coll-Martinez C, Quintana E, Álvarez-Bravo G, Robles-Cedeño R, et al. The nature of memory impairment in multiple sclerosis: understanding different patterns over the course of the disease. *Front Psychol.* 16 de enero de 2024;14:1269794. doi:10.3389/fpsyg.2023.1269794
73. Brochet B, Ruet A. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes. *Front Neurol.* 20 de marzo de 2019;10:261. doi:10.3389/fneur.2019.00261

11. Anexos EM

Escala EDSS

TABLA 1. Expanded Disability Status Scale (EDSS), modificada y resumida	
0,0	Exploración neurológica normal
1,0	Sin discapacidad, signos mínimos en un sistema funcional (SF) ^a
1,5	Sin discapacidad, signos mínimos en más de un SF
2,0	Discapacidad mínima en un SF
2,5	Discapacidad mínima en dos SF
3,0	Discapacidad moderada en un SF o leve en 3 o 4
3,5	Discapacidad moderada en un SF y leve en 1 o 2 SF
4,0	Discapacidad grave en un SF o moderada en varios SF
4,5	Ciertas limitaciones para realizar actividad plena o necesitar ayuda mínima. Anda unos 300 m sin ayuda
5,0	Discapacidad que afecta la actividad diaria habitual. Puede andar unos 200 m sin ayuda
5,5	Discapacidad que impide la actividad diaria habitual. Puede andar unos 100 m sin ayuda
6,0	Necesita ayuda unilateral (bastón, muleta) para andar unos 100 m
6,5	Necesita ayuda bilateral constante
7,0	Limitado esencialmente a permanecer en silla de ruedas unas 12 h; puede desplazarse sólo en la silla de ruedas
7,5	Limitado a permanecer en silla de ruedas, puede desplazarse sólo con ella aunque no todo el día
8,0	Limitado esencialmente a estar en cama o sentado o ser traslado en silla de ruedas. Utiliza las manos eficazmente
8,5	Limitado a estar en cama gran parte del día, utiliza las manos parcialmente, necesita ayuda para aseo personal
9,0	Encamado y no válido, puede comunicarse y comer
9,5	Encamado y no válido total, incapaz de comunicarse y de comer eficazmente
10	Muerte por la enfermedad

^aSistemas funcionales neurológicos evaluados para obtener puntuación en el EDSS: funciones piramidal (valora de 0 a 6), cerebelosa (0-5), tronco cerebral (0-5), sensitiva (0-6), vesical e intestinal (0-6), visual (0-6), mental (0-5) y otras (0-3).

10 Anexos - Escalas de evaluación Cognitiva

Anexo 2. Evaluación Función ejecutiva 1: WAIS-IV - Escala de inteligencia de Wechsler para adultos IV

- Retención de dígitos (progresión) y secuencias (WAIS-IV)

3. DIGITOS									
Discontinuación Después de puntuaciones en 0 en ambos ensayos de un reactivo.									
DIGITOS EN PROGRESIÓN					DIGITOS EN REGRESIÓN				
1.	9-7	0 1	0 1 2		16-30	M	7-1		
	6-3	0 1					3-4		
2.	5-8-2	0 1	0 1 2				3-1	0 1	0 1 2
	6-9-4	0 1					2-4	0 1	
3.	7-2-8-6	0 1	0 1 2				4-6	0 1	0 1 2
	6-4-3-9	0 1					5-7	0 1	
4.	4-2-7-3-1	0 1	0 1 2				6-2-9	0 1	0 1 2
	7-5-8-3-6	0 1					4-7-5	0 1	
5.	3-9-2-4-8-7	0 1	0 1 2				8-2-7-9	0 1	0 1 2
	6-1-9-4-7-3	0 1					4-9-6-8	0 1	
6.	6-9-1-7-4-2-8	0 1	0 1 2				6-5-8-4-3	0 1	0 1 2
	4-1-7-9-3-8-6	0 1					1-5-4-8-6	0 1	
7.	3-8-2-9-6-1-7-4	0 1	0 1 2				5-3-7-4-1-8	0 1	0 1 2
	5-8-1-3-2-6-4-7	0 1					7-2-4-8-5-6	0 1	
8.	2-7-5-8-6-3-1-9-4	0 1	0 1 2				8-1-4-9-3-6-2	0 1	0 1 2
	7-1-3-9-4-2-5-6-8	0 1					4-7-3-9-6-2-8	0 1	
							9-4-3-7-6-2-1-8	0 1	
							7-2-8-1-5-6-4-3	0 1	0 1 2
MRDD Máxima = (9)		Puntuación natural Total (Máxima = 16)					MRDI Máxima = (8)		Puntuación natural Total (Máxima = 16)
SECUENCIAS									
16-30	1.	1-2	0 1	0 1 2					
		4-2	0 1						
2.		3-1-6	0 1	0 1 2					
		0-9-4	0 1						
3.		8-7-9-2	0 1	0 1 2					
		4-8-7-1	0 1						
4.		2-6-9-1-7	0 1	0 1 2					
		3-8-3-5-8	0 1						
5.		2-1-7-4-3-6	0 1	0 1 2					
		6-2-5-2-3-4	0 1						
6.		7-5-7-6-8-6-2	0 1	0 1 2					
		4-8-2-5-4-3-5	0 1						
7.		5-8-7-2-7-5-4-5	0 1	0 1 2					
		9-4-9-7-3-0-8-4	0 1						
8.		5-0-1-1-3-2-1-0-5	0 1	0 1 2					
		2-7-1-4-8-4-2-9-6	0 1						
MRDS Máxima = (9)		Puntuación natural Total (Máxima = 16)					Puntuación Directa Total (Máxima = 32)		
Puntuación natural total para Retención de dígitos Máxima = (48)									

- Aritmética (WAIS-IV)

ARITMÉTICA – WAIS IV				
REACTIVOS		SUSPENDER PRUEBA con 3 fracasos consecutivos.	Respuesta	1 Punto x C/Rta correcta
MUESTRA	30"	Lupita tiene seis pelotas de béisbol. Ella pierde tres. ¿Cuántas pelotas le quedaron?	3	
LIBRETA 1	30"	Cuenta estas flores con su dedo, en voz alta para que pueda escucharlo	3	
2	30"	Cuenta estas manzanas con su dedo, en voz alta para que pueda escucharlo	10	
3	30"	¿Cuántos bates y pelotas (señalando cada conjunto), hay en total?	6	
4	30"	¿Cuántos pájaros y gatos (señalando cada conjunto), hay en total?	9	
5	30"	¿Cuántas correas quedan, si le damos una a cada perro (señalando cada conjunto)?	2	
6	30"	Luis tiene cuatro cobijas. Compra cuatro cobijas. ¿Cuántas cobijas tiene en total?	8	
7	30"	Javier tiene nueve plumas. Le da cuatro a José. ¿Cuántas plumas le quedaron?	5	
8	30"	Bernardo tiene cuatro hijos y 20 juguetes. Si cada niño recibe el mismo número de juguetes, ¿cuántos le tocan a cada uno?	5	
9	30"	Juan tiene 28 libros. Vende la mitad de los libros y regala 9. ¿Cuántos libros le quedaron?	5	
10	30"	Susana tiene 35 años. Roberto tiene 18. ¿Por cuántos años es más grande Susana?	17	
11	30"	Ana tiene 51 boletos. Regala a seis personas 8 boletos a cada una. ¿Cuántos boletos le quedaron?	3	
12	30"	Hay 25 chiclets en cada paquete. ¿Cuántos chiclets hay en ocho paquetes?	200	
13	30"	Jorge le da a 8 personas 4 tarjetas a cada una. Él tiene 6 tarjetas sobrantes para mañana. ¿Cuántas tarjetas tenía al principio?	38	
14	30"	Gina corre 22 minutos todos los días de lunes a viernes. Corre 30 minutos el sábado. ¿Cuántos minutos corre en total?	140	
15	30"	Beatriz se para en una fila de 160 personas. Deja pasar a 20 delante de ella. Cada minuto pasan 6 personas al comienzo de la fila. ¿Cuántos minutos le llevará a llegar al comienzo de la fila?	30	
16	30"	Francisco trabajó 188 horas en 4 semanas. Si trabajó un número de horas equivalente cada semana, ¿cuántas horas trabajó por semana?	47	
17	30"	Puedes cocinar 2 pasteles en 31 minutos. ¿Cuánto te lleva cocinar 12 pasteles?	186	
18	30"	Cristian tiene el doble de dulces que Raúl. Cristian tiene 99 dulces. ¿Cuántos dulces tiene Raúl?	49,5	
19	30"	Diego vende dos tercios del total de mapas que Karla vendió. Diego vende 400 mapas. ¿Cuántos mapas vendió Karla?	600	
20	30"	Pamela monta su caballo 60 vueltas alrededor de la pista. Hoy montó el 15% menos. ¿Cuántas vueltas dio hoy?	51	
21	30"	Si 8 máquinas pueden terminar un trabajo en seis días, ¿cuántas máquinas se necesitan para terminar el trabajo en medio día?	96	
22	30"	Una oficina de correos reparte 20,000 piezas en octubre. En noviembre se incrementó el 10%, en diciembre aumentó un 5%. ¿Cuántas piezas se repartieron en diciembre?	23.100	
			TOTAL	

- Letras y números (WAIS-IV)

LETRAS Y NÚMEROS			
C-1	1-C		
A-4	4-A		
2-B	2-B	0 1	0 1
D-1	1-D	0 1	2
4-C	4-C	0 1	3
E-5	5-E	0 1	0 1
3-A	3-A	0 1	2
C-1	1-C	0 1	3
2-B-1	1-2-B		
D-5-A	5-A-D		
2-B-4	2-4-B		
5-C-A	5-A-C	0 1	0 1
3-2-A	2-3-A	0 1	2
F-E-1	1-E-F	0 1	3
1-G-7	1-7-G	0 1	0 1
H-9-4	4-9-H	0 1	2
3-Q-7	3-7-Q	0 1	3
Z-8-N	8-N-Z	0 1	0 1
M-6-U	6-M-U	0 1	2
P-3-N	3-N-P	0 1	3
V-1-J-5	1-5-J-V	0 1	0 1
7-X-4-G	4-7-G-X	0 1	2
S-9-T-6	6-9-S-T	0 1	3
5-Q-3-H-6	3-5-6-H-Q	0 1	0 1
8-E-6-F-1	1-6-8-E-F	0 1	2
K-4-C-2-5	2-4-5-C-K	0 1	3
M-4-P-7-R-2	2-4-7-M-P-R	0 1	0 1
6-N-9-J-2-S	2-6-9-J-N-S	0 1	2
U-6-H-5-F-3	3-5-6-F-H-U	0 1	3
R-7-V-4-Y-8-F	4-7-8-F-R-V-Y	0 1	0 1
9-X-2-J-3-N-7	2-3-7-9-J-N-X	0 1	2
M-1-Q-8-R-4-D	1-4-8-D-M-Q-R	0 1	3
6-P-7-S-2-N-9-A	2-6-7-A-N-P-S	0 1	0 1
U-1-R-9-X-4-K-3	1-3-4-9-K-R-U-X	0 1	2
7-M-2-T-6-F-9-A	2-6-7-9-A-F-M-T	0 1	3

Total:
(máximo 30)

Anexo 3. Evaluacion Funcion ejecutiva 2: Prueba de Fluidez verbal fonológica

- Fluidez verbal fonológica (P) – (FVF)
- Fluidez verbal fonológica (M) – (FVF)

Anexo 5. Evaluación Función ejecutiva 4: Stroop Test

- Test Stroop (Palabra/Color)
- Test Stroop (Interferencia)

TEST DE COLORES Y PALABRAS				
PARTE A: LECTURA DE PALABRAS (Tiempo de valoración: 45 seg.)				
ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
ERRORES:	CASI ERRORES:	NÚM. PALABRAS /45 SEG:		
PARTE B: DENOMINAR COLORES (Tiempo de valoración: 45 seg.)				
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	VERDE	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
ROJO	ROJO	ROJO	VERDE	AZUL
AZUL	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	VERDE	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	AZUL	AZUL
VERDE	VERDE	VERDE	ROJO	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	ROJO	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	VERDE	AZUL	ROJO	ROJO
ERRORES:	CASI ERRORES:	NÚM. PALABRAS /45 SEG:		

PARTE C: INTERFERENCIA (Tiempo de valoración: 45 seg.)				
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	VERDE	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
ROJO	ROJO	ROJO	VERDE	AZUL
AZUL	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	VERDE	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	AZUL	AZUL
VERDE	VERDE	VERDE	ROJO	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	ROJO	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	VERDE	AZUL	ROJO	ROJO
ERRORES:	CASI ERRORES:	NÚM. PALABRAS /45 SEG:		
PARTE A: P	PARTE B: C	PARTE C: PC	PC/P+C = PC'	PC - PC' = Interferencia

Anexo 6. Evaluación Función ejecutiva 5: Torre de Londres:

TORRE DE LONDRES															
INSTRUCCIONES • Registre para cada problema el número de movimientos en la columna "# de movimientos". Además, registre en las columnas correspondientes la latencia, el tiempo de ejecución para cada problema así como cualquier violación de reglas o de tiempo. • Tiempo límite por ítem: 2 minutos															
Posición inicial: R <div style="text-align: center;"> <table style="margin: auto;"> <tr> <td style="border: none;">V</td> <td style="border: none;">A</td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;">3</td> <td style="border: none;">2</td> <td style="border: none;">1</td> </tr> </table> </div>										V	A		3	2	1
V	A														
3	2	1													
PROBLEMAS			Anotaciones	Movimientos	PUNTUACIÓN										
3	2	1			TIEMPO			VIOLACIONES							
D.	V	A	R		Tiempo de latencia	Tiempo de ejecución	Tiempo de resolución	Tiempo (>1 min)	Reglas						
P.	V	R	A						Tipo I	Tipo II					
					<input type="text"/> (2)										
	A		R		<input type="text"/> (2)										
1.	A	V	R		<input type="text"/> - (4) <input style="background-color: #cccccc;" type="text"/>										
2.		A	R	V	<input type="text"/> - (4) <input style="background-color: #cccccc;" type="text"/>										
3.	A	V	R		<input type="text"/> - (5) <input style="background-color: #cccccc;" type="text"/>										
4.	A	R	V*		<input type="text"/> - (5) <input style="background-color: #cccccc;" type="text"/>										
5.	R	V	A		<input type="text"/> - (5) <input style="background-color: #cccccc;" type="text"/>										
6.	R	V	A		<input type="text"/> - (6) <input style="background-color: #cccccc;" type="text"/>										
7.	R	A	V		<input type="text"/> - (6) <input style="background-color: #cccccc;" type="text"/>										
8.	V	A	R		<input type="text"/> - (6) <input style="background-color: #cccccc;" type="text"/>										
9.	V	R	A		<input type="text"/> - (7) <input style="background-color: #cccccc;" type="text"/>										
10.	R	A	V		<input type="text"/> - (7) <input style="background-color: #cccccc;" type="text"/>										
V = Verde R = Rojo A = Azul				TOTAL DE MOVIMIENTOS	<input style="background-color: #cccccc;" type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Total Mov. Correctos <input type="text"/>						

Anexo 7. Evaluación Memoria Explícita

- Procesos de aprendizaje verbal
 - o <50 años: California verbal learning test

TEST DE APRENDIZAJE VERBAL DE CALIFORNIA (Menores de 50)										
LISTA A	E1	AS	E2	AS	E3	AS	E4	AS	E5	AS
LIJA										
PERAS										
CHAL										
PEREJIL										
UVAS										
PIMIENTA										
SACO										
LLAVE										
AJOS										
MANDARINA										
CINCEL										
CHAQUETA										
TOMILLO										
CIRUELAS										
SOPLETE										
MEDIAS										
TOTAL	C: P: I:		C: P: I:		C: P: I:		C: P: I:		C: P: I:	

LISTA B	E1	AS	LISTA A RECUERDO LIBRE CP	LISTA A RECUERDO CLAVE CP
				FRUTAS OBJETOS
TOSTADORA				
CEREZAS				
TRUCHA				
CANELA				
GUANABANA				
ESPATULA				
OREGANO				
PARGO				
SAL				
LIMONES				
ROBALO				
SARTEN				
DURAZNOS				
SALMON				
LAUREL				
TAZA				
TOTAL	C: P: I:		TOTAL	C: P: I:

- >50 años: The Free and cued selective reminding test

TAREA DE APRENDIZAJE Y MEMORIA CON CODIFICACIÓN CONTROLADA DE GROBER Y BUSCHKE (Mayores 50)											
	Categoría	Ítem	I= Identificación	Ensayo 1		Ensayo 2		Ensayo 3		Recuerdo diferido	
			I	RL1	RC1	RL2	RC2	RL2	RC3	RLP	RLPC
1	Pescado	RÓBALO									
2	Prenda de vestir	CHALECO									
3	Juego de mesa	DOMINÓ									
4	Flor	ORQUÍDEA									
5	Profesión	DENTISTA									
6	Fruta	CEREZA									
7	Metal	COBRE									
8	Instrumento	ARPA									
9	Pájaro	CUERVO									
10	Árbol	PALMERA									
11	Deporte	BOXEO									
12	Vegetal	APIO									
13	Baile	CUMBIA									
14	Enfermedad	SARAMPIÓN									
15	Mueble	MECEDORA									
16	Materia de colegio	GEOGRAFÍA									
Total de identificación (I)											
Recuerdo libre total (0 – 48)											
Recuerdo con clave total(0 – 48)											
Recuerdo diferido (0 – 16)											
Recuerdo diferido clave (0 – 16)											
Intrusiones											

Nota: Para la obtención de valores de primacia y de recencia es necesario anotar el orden en que el sujeto evoca las palabras en los distintos ensayos de recuerdo. Para la interferencia solicite a la persona contar de 20 a 0 (1 SEGUNDO POR NÚMERO).

Reconocimiento Auditivo									
Plomero	Dominó	Dedo	Lotería	Canario	Dentista	Angina	Aluminio	Sarampión	Total
Chaleco	Sol	Sardina	Cereza	Róballo	Geografía	Finca	Tenedor	Durazno	F+
Clarinete	Boxeo	Tren	Cumbia	Sótano	Taza	Mecedora	Tenaza	Tractor	0
Helicóptero	Coronel	Diván	Botella	Matemáticas	Equitación	Leche	Orquidea	Plátano	
Cuervo	Ajo	Cobre	Tango	Arpa	Espinaca	Apio	Palmera	Cilantro	
Cosedora	Machete	Sombrero							

Anexo 8. Evaluación Memoria de trabajo:

- Subtest de escala WAIS: Retención de dígitos: regresión y secuencias

3. DIGITOS										
Discontinuación Después de puntuaciones en 0 en ambos ensayos de un reactivo.										
DIGITOS EN PROGRESIÓN					DIGITOS EN REGRESIÓN					
1.	9-7	0 1	0 1 2		16-90	M	7-1			
	6-3	0 1					3-4			
2.	5-8-2	0 1	0 1 2		1.	3-1	0 1		0 1 2	
	6-9-4	0 1				2-4	0 1			
3.	7-2-8-6	0 1	0 1 2		2.	4-6	0 1		0 1 2	
	6-4-3-9	0 1				5-7	0 1			
4.	4-2-7-3-1	0 1	0 1 2		3.	6-2-9	0 1		0 1 2	
	7-5-8-3-6	0 1				4-7-5	0 1			
5.	3-9-2-4-8-7	0 1	0 1 2		4.	8-2-7-9	0 1		0 1 2	
	6-1-9-4-7-3	0 1				4-9-6-8	0 1			
6.	6-9-1-7-4-2-8	0 1	0 1 2		5.	6-5-8-4-3	0 1		0 1 2	
	4-1-7-9-3-8-6	0 1				1-5-4-8-6	0 1			
7.	3-8-2-9-6-1-7-4	0 1	0 1 2		6.	5-3-7-4-1-8	0 1		0 1 2	
	5-8-1-3-2-6-4-7	0 1				7-2-4-8-5-6	0 1			
8.	2-7-5-8-6-3-1-9-4	0 1	0 1 2		7.	8-1-4-9-3-6-2	0 1		0 1 2	
	7-1-3-9-4-2-5-6-8	0 1				4-7-3-9-6-2-8	0 1			
					8.	9-4-3-7-6-2-1-8	0 1		0 1 2	
						7-2-8-1-5-6-4-3	0 1			
MRDD Máxima = (9)		Puntuación natural Total (Máxima = 16)			<input type="text"/>		MRDI Máxima = (8)		Puntuación natural Total (Máxima = 16)	
									Puntuación Directa Total (Máxima = 32)	
SECUENCIAS										
16-90	1.	1-2	0 1	0 1 2						
		4-2	0 1							
2.	3-1-6	0 1	0 1 2							
	0-9-4	0 1								
3.	8-7-9-2	0 1	0 1 2							
	4-8-7-1	0 1								
4.	2-6-9-1-7	0 1	0 1 2							
	3-8-3-5-8	0 1								
5.	2-1-7-4-3-6	0 1	0 1 2							
	6-2-5-2-3-4	0 1								
6.	7-5-7-6-8-6-2	0 1	0 1 2							
	4-8-2-5-4-3-5	0 1								
7.	5-8-7-2-7-5-4-5	0 1	0 1 2							
	9-4-9-7-3-0-8-4	0 1								
8.	5-0-1-1-3-2-1-0-5	0 1	0 1 2							
	2-7-1-4-8-4-2-9-6	0 1								
MRDS Máxima = (9)		Puntuación natural Total (Máxima = 16)			<input type="text"/>					
Puntuación natural total para Retención de dígitos										
Máxima = (48)										

○ Test de aritmética (WAIS-IV)

ARITMÉTICA – WAIS IV				
REACTIVOS		SUSPENDER PRUEBA con 3 fracasos consecutivos.	Respuesta	1 Punto x C/Rta correcta
MUESTRA	30"	Lupita tiene seis pelotas de béisbol. Ella pierde tres. ¿Cuántas pelotas le quedaron?	3	
LIBRETA 1	30"	Cuenta estas flores con su dedo, en voz alta para que pueda escucharlo	3	
2	30"	Cuenta estas manzanas con su dedo, en voz alta para que pueda escucharlo	10	
3	30"	¿Cuántos bates y pelotas (señalando cada conjunto), hay en total?	6	
4	30"	¿Cuántos pájaros y gatos (señalando cada conjunto), hay en total?	9	
5	30"	¿Cuántas correas quedan, si le damos una a cada perro (señalando cada conjunto)?	2	
6	30"	Luis tiene cuatro cobijas. Compra cuatro cobijas. ¿Cuántas cobijas tiene en total?	8	
7	30"	Javier tiene nueve plumas. Le da cuatro a José. ¿Cuántas plumas le quedaron?	5	
8	30"	Bernardo tiene cuatro hijos y 20 juguetes. Si cada niño recibe el mismo número de juguetes, ¿cuántos le tocan a cada uno?	5	
9	30"	Juan tiene 28 libros. Vende la mitad de los libros y regala 9. ¿Cuántos libros le quedaron?	5	
10	30"	Susana tiene 35 años. Roberto tiene 18. ¿Por cuántos años es más grande Susana?	17	
11	30"	Ana tiene 51 boletos. Regala a seis personas 8 boletos a cada una. ¿Cuántos boletos le quedaron?	3	
12	30"	Hay 25 chiclets en cada paquete. ¿Cuántos chilets hay en ocho paquetes	200	
13	30"	Jorge le da a 8 personas 4 tarjetas a cada una. Él tiene 6 tarjetas sobrantes para mañana. ¿Cuántas tarjetas tenía al principio?	38	
14	30"	Gina corre 22 minutos todos los días de lunes a viernes. Corre 30 minutos el sábado. ¿Cuántos minutos corre en total?	140	
15	30"	Beatriz se para en una fila de 160 personas. Deja pasar a 20 delante de ella. Cada minuto pasan 6 personas al comienzo de la fila. ¿Cuántos minutos le llevará a llegar al comienzo de la fila	30	
16	30"	Francisco trabajó 188 horas en 4 semanas. Si trabajó un número de horas equivalente cada semana, ¿cuántas horas trabajó por semana?	47	
17	30"	Puedes cocinar 2 pasteles en 31 minutos. ¿Cuánto te lleva cocinar 12 pasteles?	186	
18	30"	Cristian tiene el doble de dulces que Raúl. Cristian tiene 99 dulces. ¿Cuántos dulces tiene Raúl?	49,5	
19	30"	Diego vende dos tercios del total de mapas que Karla vendió. Diego vende 400 mapas. ¿Cuántos mapas vendió Karla?	600	
20	30"	Pamela monta su caballo 60 vueltas alrededor de la pista. Hoy montó el 15% menos. ¿Cuántas vueltas dio hoy?	51	
21	30"	Si 8 máquinas pueden terminar un trabajo en seis días, ¿cuántas maquinas se necesitan para terminar el trabajo en medio día?	96	
22	30"	Una oficina de correos reparte 20,000 piezas en octubre. En noviembre se incrementó el 10%, en diciembre aumentó un 5%. ¿Cuántas piezas se repartieron en diciembre?	23.100	
			TOTAL	