



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**“ASOCIACIÓN DE FUNCIONES EJECUTIVAS Y  
PROCESAMIENTO EMOCIONAL EN PACIENTES CON  
ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA”**

## TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

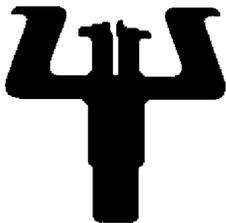
PRESENTA:

**SUSANA DEL CARMEN MORELOS FLORES**

DIRECTOR- DRA. MAURA JAZMÍN RAMIREZ FLORES

REVISORA- MTRA. GABRIELA OROZCO CALDERÓN

SINODALES: DRA. MA. DOLORES RODRÍGUEZ ORTIZ  
LIC. RODOLFO SOLÍS VIVANCO  
MTRA. AZALEA REYES AGUILAR



**FACULTAD  
DE PSICOLOGÍA**

**MÉXICO, D.F.**

**2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

# INDÍCE

<b>Resumen</b> .....	<b>1</b>
Introducción.....	2
<b>Capítulo 1. Esclerosis múltiple</b> .....	<b>4</b>
1.2. Epidemiología.....	4
1.3. Patología anatómica.....	6
1.4. Patogénesis.....	8
1.5. Fisiopatología.....	9
1.6. Criterios diagnósticos de la Esclerosis múltiple.....	9
1.7. Evolución de la Esclerosis Múltiple.....	11
1.8. Pronóstico.....	15
1.9. Tratamiento.....	15
<b>Capítulo 2. Alteraciones neuropsicológicas en la Esclerosis múltiple</b> .....	<b>18</b>
2.1. Velocidad de procesamiento.....	20
2.2. Atención.....	21
2.3. Memoria.....	21
2.4. Funciones visuoespaciales.....	21
2.5. Evaluación neuropsicológica en pacientes con Esclerosis múltiple.....	22
2.6. Tratamiento farmacológico en los trastornos cognitivos.....	24
2.7. Comorbilidades psiquiátricas.....	25
<b>Capítulo 3. Lóbulos frontales: Funciones ejecutivas</b> .....	<b>27</b>
3.1. Neuroanatomía de lóbulos frontales.....	27
3.2. Áreas prefrontales.....	28
3.3. Corteza prefrontal y Funciones ejecutivas.....	33
3.4. Neuropsicología de las Funciones ejecutivas.....	36

3.4.1. Modelos neuropsicológicos.....	40
3.4.1.1 Memoria de trabajo.....	40
3.4.1.2. Sistema atencional supervisor.....	41
3.4.1.3. El modelo jerárquico.....	43
3.5. Evaluación de Funciones ejecutivas.....	45
3.6. Funciones ejecutivas y Esclerosis múltiple.....	45
<b>Capítulo 4. Procesamiento Emocional.....</b>	<b>48</b>
4.1. Hipótesis del marcador somático.....	48
4.2. ¿Qué es una emoción?.....	49
4.3. Estructuras cerebrales relacionadas con el reconocimiento de expresiones faciales emocionales.....	51
4.3.1. Corteza occipito-temporal.....	52
4.3.2. Amígdala.....	54
4.3.3. Corteza orbitofrontal.....	54
4.3.4. Corteza parietal derecha.....	55
4.3.5. Corteza insular.....	56
4.3.6. Ganglios basales.....	57
4.3.7. Hemisferio cerebral derecho.....	57
4.4. Reconocimiento de expresiones faciales emocionales y Esclerosis múltiple... .....	59
<b>Capítulo 5. Desarrollo de la Investigación.....</b>	<b>60</b>
5.1. Método.....	63
5.1.1. Justificación.....	63
5.1.2. Planteamiento del problema.....	64
5.1.3. Objetivos.....	64
5.1.4. Preguntas de investigación.....	65

5.1.5. Hipótesis.....	65
5.1.6. Variables.....	66
5.1.6.1. Variables organísmicas.....	66
5.1.6.1. Variables dependientes.....	68
5.1.7. Tipo de estudio.....	69
5.1.8. Diseño del estudio.....	69
5.1.9. Muestra.....	69
5.1.10. Instrumentos.....	71
5.1.11. Procedimiento.....	75
5.1.12. Análisis Estadístico.....	78
<b>Capítulo 6. Resultados.....</b>	<b>80</b>
6.1. Funciones ejecutivas.....	80
6.2. Reconocimiento de expresiones faciales emocionales.....	88
6.3. Relación entre Funciones ejecutivas e identificación de rostros emocionales..	
.....	92
6.4. Ansiedad y depresión.....	92
<b>Capítulo 7. Discusión.....</b>	<b>95</b>
<b>Capítulo 8. Conclusión.....</b>	<b>109</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>111</b>
<b>ANEXO 1.....</b>	<b>125</b>
<b>ANEXO 2.....</b>	<b>126</b>

## RESUMEN.

La Esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica progresiva del sistema nervioso central que se caracteriza por la formación de múltiples placas de desmielinización axonal, provocando un bloqueo o retraso en la transmisión neuronal. Las alteraciones cognitivas más afectadas en los pacientes en fase secundaria progresiva corresponden a las Funciones ejecutivas. El objetivo de este estudio fue describir el perfil neuropsicológico de las funciones ejecutivas y el procesamiento emocional de pacientes con esclerosis múltiple en un curso secundario progresivo en contraste con un grupo control. Por lo que se aplicó la Batería de funciones frontales y ejecutivas (Flores, Lozano y Ostrosky-Solís), especializada en la evaluación de funciones ejecutivas junto con un paradigma de reconocimiento de expresiones faciales a 23 pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) y 24 controles. Los resultados determinaron que los pacientes con EMSP presentaron un enlentecimiento cognitivo al ejecutar diferentes tareas, sobre todo en las que requerían de la memoria de trabajo, también se detectaron dificultades en la planeación, conductas o respuestas perseverativas, problemas en la formación de conceptos y categorías, así como alteraciones en el pensamiento abstracto y primordialmente se detectó poco control inhibitorio, relacionado este con áreas orbitomediales. En relación al procesamiento emocional, se observó que los pacientes presentan dificultades en reconocer expresiones faciales emocionales con valencia negativas, como enojo, miedo y tristeza. Por lo que se concluye que el enlentecimiento en la velocidad del procesamiento es una constante en la ejecución de los pacientes con EMSP y que los déficits en las funciones ejecutivas y el procesamiento emocional se debe posiblemente a desconexiones de las fibras que interconectan las áreas subcorticales asociadas al procesamiento emocional y la corteza prefrontal, encargada de las funciones cognitivas complejas y la interpretación de emociones.

## INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica progresiva del sistema nervioso central que se caracteriza por la formación de múltiples placas de desmielinización axonal, provocando un bloqueo o retraso de la transmisión neuronal. Las manifestaciones clínicas de la EM varían en función de la localización y extensión de las lesiones. Entre los síntomas más comúnmente observados destacan los siguientes: presencia de debilidad, espasticidad, ataxia, trastorno vesical, fatiga, problemas de equilibrio, trastornos sensitivos y visuales, parestesias y alteraciones cognitivas.

La disfunción cognitiva observada en la EM se caracteriza por la heterogeneidad y variabilidad interpaciente. Los déficits cognitivos más descritos en la literatura son: enlentecimiento en la velocidad del procesamiento de la información, afectación en la capacidad atencional selectiva, déficits en la memoria, alteraciones en las capacidades visuoespaciales y disfunción ejecutiva. En relación a esta última se ha reportado que los pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP), son quienes presentan un deterioro característico en estas funciones. Por lo que en este estudio se pretendió describir el perfil neuropsicológico en las funciones ejecutivas y el procesamiento emocional en este tipo de pacientes.

Las funciones ejecutivas son habilidades asociadas anatómicamente a las áreas prefrontales, que permiten al ser humano responder de manera adaptativa a situaciones novedosas implicando el control, la organización y la coordinación de funciones cognitivas básicas, promoviendo así diversas respuestas conductuales, mediante: la anticipación, la elección de objetos, planificación, selección de la conducta, autorregulación y el uso de la retroalimentación.

Algunos autores como Damasio (2006) y Zelazo (2003) argumentan que el procesamiento emocional también está implicado en las funciones ejecutivas, correspondiendo a regiones principalmente prefrontales orbitomediales. Así, el primero menciona en su Hipótesis del Marcador Somático, que las emociones juegan un papel importante en el razonamiento y la toma de decisiones, guiadas por respuestas emocionales (respuestas somáticas) que anticipan las consecuencias de las distintas alternativas y marcan la elección más favorable y adaptativa. Por otro lado Zelazo (2003) refiere que hay dos tipos de procesos ejecutivos, aquellos aspectos ejecutivos puramente cognitivos (*cool executive functions*) asociados con áreas dorsolaterales y anteriores; y los aspectos ejecutivos emocionales (*hot executive functions*) que están relacionados con la zona orbitomedial, permitiendo llevar a cabo un adecuado procesamiento emocional.

Por lo tanto, se consideró que los pacientes con EMSP, tenderían a mostrar un desempeño menor en las funciones ejecutivas cognitivas, referentes a la resolución de problemas, razonamiento abstracto, control inhibitorio, planificación y memoria de trabajo como algunos estudios han planteado. Así como déficits en las funciones ejecutivas emocionales relacionadas con el reconocimiento de expresiones faciales emocionales.

Al finalizar el estudio se observó que efectivamente los pacientes con EMSP, presentaban una menor ejecución que los controles, en tareas relacionadas con las funciones ejecutivas, viéndose cognitivamente comprometidas principalmente la memoria de trabajo, la planeación, el pensamiento abstracto y el control inhibitorio. Mientras que al identificar emociones en las expresiones faciales se encontró que presentan dificultades en el reconocimiento de emociones negativas como enojo, miedo y tristeza. Lo cual coincide con diferentes estudios, que argumentan, que probablemente estos déficits estén en función de la desconexión de fibras entre las áreas subcorticales, asociadas con el procesamiento emocional y la corteza prefrontal encargada de su interpretación, así como la ejecución de procesos cognitivos complejos que también se ven afectados.

La realización del estudio se creyó pertinente debido a que la enfermedad se manifiesta preferentemente en personas jóvenes quienes se encuentran en pleno rendimiento social y laboral, y que al ir perdiendo las habilidades cognitivas básicas y posteriormente las funciones complejas, sufrirán un impacto importante sobre su entorno social, alterando así sus relaciones académicas, laborales e interpersonales. Al respecto, son pocos los estudios neuropsicológicos que hasta ahora han enfatizado en la valoración de este tipo de pacientes, quizá por las grandes limitantes que representan tanto para el paciente como al evaluador. Así mismo, la evaluación de las funciones ejecutivas en estos pacientes, se ha llevado a cabo de manera aislada, utilizando sólo una prueba representativa de estas funciones o en conjunto con diversas subpruebas que evalúan procesos básicos. Estos estudios hasta el momento han identificado que existe un mayor compromiso de las funciones ejecutivas en fases secundarias progresivas, sin embargo no especifican un perfil detallado de estas funciones en pacientes con EMSP, como se realizó en este trabajo.

A partir de ello se puede constatar que al detectar qué funciones cognitivas están afectadas en un curso secundario progresivo, nosotros como profesionales de la salud tendremos herramientas para contrarrestar el declive cognitivo que desde inicios de la enfermedad se va manifestado, retrasando así, en la medida de lo posible, estas alteraciones que repercuten de manera importante en la vida social, laboral, familiar e interpersonal de los pacientes, deteriorando por ende su calidad de vida.

## CAPÍTULO 1

# Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple (EM) se define como una enfermedad progresiva que cursa con la aparición de lesiones inflamatorias (placas) en la sustancia blanca cerebral, en la que lo más llamativo es la pérdida de la mielina (desmielinización), con perseveración relativa de los axones en la fase precoz, aunque puede estar muy afectada en las fases finales (Carretero, Bowakim, Acebes, 2001).

Las manifestaciones neurológicas son numerosas dependiendo la localización de las lesiones desmielinizantes, que pueden ocurrir a lo largo de todo el neuroeje. La característica clínica principal de la EM es su gran variabilidad de síntomas y signos, sin embargo las lesiones muestran predilección por ciertas partes del SNC – periventriculares, nervio y quiasma óptico, tronco cerebral, pedúnculos cerebelosos, médula -, lo que da lugar a debilidad, parestesias, alteración de la visión, diplopía<sup>1</sup>, nistagmo<sup>2</sup>, disartria<sup>3</sup>, temblor de intención<sup>4</sup>, ataxia<sup>5</sup>, alteración de la sensibilidad profunda, disfunción vesical<sup>6</sup>, paraparesia<sup>7</sup>, alteraciones emocionales y deterioro intelectual (Matthew, 1998). Ello configura un adecuado establecimiento del diagnóstico, sin embargo, los neurólogos consideran que no debe considerarse seguro hasta que no se hayan descartado otras enfermedades y exista evidencia clínica o paraclínica de más de una lesión.

### **1.2. EPIDEMIOLOGÍA.**

A pesar de que la etiología de la EM sigue siendo un poco clara, en la actualidad existen diversas investigaciones que han implicado variables genéticas, ambientales e inmunológicas.

Una de las principales explicaciones sobre el inicio de esta enfermedad es referente a la acción lenta de algún virus o una reacción autoinmune en la que el propio organismo comienza a atacarse.

- 
1. Visión doble
  2. Movimientos involuntarios rápidos del ojo.
  3. Trastornos del lenguaje motor, debidos a lesiones del control muscular.
  4. Temblor terminal a medida que se aproxima la extremidad en movimiento a su blanco.
  5. Falta de coordinación del movimiento.
  6. Incontinencia urinaria.
  7. Pérdida de la fuerza sin llegar a la parálisis, sobre todo en miembros inferiores.

Estas teorías se inclinan por una susceptibilidad genética, sobre todo en reacciones autoinmunes. Considerando que los genes del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en inglés) y en particular el alotipo HLA-DR2 (más común en caucásicos) juegan un papel importante en la EM (Haegert, Marrosu, 1994). Los HLA son antígenos formados por moléculas que se encuentran en la superficie de casi todas las células del tejido humano, incluyendo a los glóbulos blancos o leucocitos de la sangre, activando por ende al sistema inmunitario o anticuerpos como las células T.

El riesgo de padecer EM para la población en general es de 0.1-0.2%, los familiares en primer grado de un paciente con EM tiene un riesgo de 3-5%. Los hijos de padres afectados tienen un riesgo del 30%. La concordancia entre gemelos monocigotos es del 40%, frente al 3-5% de gemelos dicigotos, similar al riesgo de familiares en primer grado. En cuanto a la posible forma de transmisión, el riesgo de recurrencia elimina la transmisión autosómica recesiva, dada la frecuencia con la que se presenta la enfermedad en los padres. La transmisión dominante ligada al sexo se elimina por la tasa mujer/hombre de 2/1 en los pacientes (Fernández, 2005).

Los aspectos ambientales se consideran como otra posible explicación para desarrollar EM. Los estudios de prevalencia han permitido apreciar una distribución irregular de la enfermedad en el mundo, estando inclinada la gradiente hacia Europa, Estados Unidos, Japón, Australia y Nueva Zelanda (Miller, Hammond, McLeod, Purdie, Skegg, 1990).

México, se cataloga como un país de baja prevalencia para la enfermedad. La cifra estimada por diferentes autores varía entre 1,5 y 13 por 100, 000 habitantes (Corona, Rodríguez, Otero, Stopp, 1996; Mexican Group for the study of Multiple Sclerosis, 1999), lo cual muchos de ellos lo atribuyen a factores étnicos que sugieren que el mestizaje confiere cierto grado de protección. En un estudio realizado por Velázquez-Quintana y cols. (2003) en diferentes zonas geográficas del país, tomando en cuenta algunos aspectos sociodemográficos, se encontró una prevalencia similar a la antes mencionada, refiriendo que la mayor parte de los casos, eran mestizos, menos del 1% tenían padres europeos y el 2% tenían ancestros originarios de EEUU. En personas indígenas no se reportó alguna incidencia, esto debido, al escaso acceso a los sistemas de salud. También encontraron que la mayor parte de los casos se concentraban en las zonas norte y centro del país, lo cual apoya la teoría de etiologías ambientales (Velázquez, Macías, Rivera, Lozano, 2003).

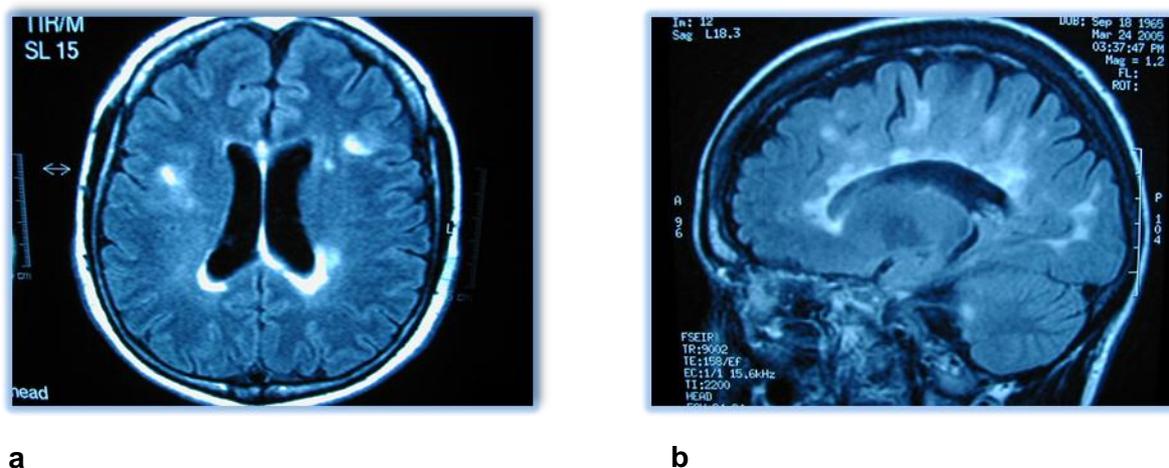
Los estudios étnicos han permitido establecer que existen poblaciones aparentemente resistentes a la enfermedad. Poser (1994) y Rosati (1994) apoyan la propuesta de la relación entre la frecuencia de EM y latitudes geográficas, sin embargo, señalan la importancia de la etnicidad en los estudios epidemiológicos, concluyendo que los factores

genéticos son decisivos en la adquisición de EM, empero, los factores ambientales parecen tener más influencia en el inicio clínico (Poser, 1994; Rosati, 1994).

Cada vez parece más probable la existencia de un factor genético de susceptibilidad, aunque los factores ambientales desconocidos explicarían mejor los cambios en la frecuencia de la enfermedad que hasta ahora se han descrito (Fernández, 2005). De acuerdo a la epidemiología se concluye que la EM se manifiesta en sujetos genéticamente predispuestos sobre los que, por azar, incide un factor ambiental desconocido, que pone en marcha un proceso inmunitario anormal (Fernandez, 2005).

### 1.3. PATOLOGÍA ANATÓMICA.

De acuerdo con las descripciones realizadas en necropsias o biopsias del encéfalo de pacientes con EM las placas desmielinizantes o lesiones presentan un diámetro desde menos de 1mm hasta varios centímetros, se caracterizan por pérdida de mielina con preservación relativa de los axones y por cicatrices en los astrocitos. Su morfología generalmente es de tipo redondeado u oval, y eventualmente en formas alargadas (conocidas como dedos de Dawson) (Weinshenker, 1996) ubicadas éstas últimas frecuentemente en zonas periventriculares (Fig. 1). Afecta también a nervios ópticos (rara vez a la cintilla óptica) (Ropper, Brown, 2007) y a la sustancia blanca del encéfalo y la médula espinal, sin extenderse más allá de las zonas de entrada de las raíces de los nervios espinales y craneales. Las lesiones se distribuyen de manera aleatoria a lo largo del tallo cerebral, la médula espinal y los pedúnculos cerebelosos sin referencia a sistemas particulares de fibras pero siempre limitadas de manera predominante a la sustancia blanca.



**Figura 1. (a)** Imagen de Resonancia Magnética con un corte axial en fase T1, que muestra múltiples lesiones en la sustancia blanca periventricular, **(b)** Imagen de Resonancia Magnética con un corte sagital en fase T1, que muestra placas que emanan del cuerpo callos, conocidas como “Dedos de Dawson” (Imágenes proporcionadas con la autorización de la clínica de enfermedades desmielinizantes del Hospital de Especialidades CMN SXXI).

Las placas de desmielinización son de dos tipos dependiendo de la evolución de la enfermedad:

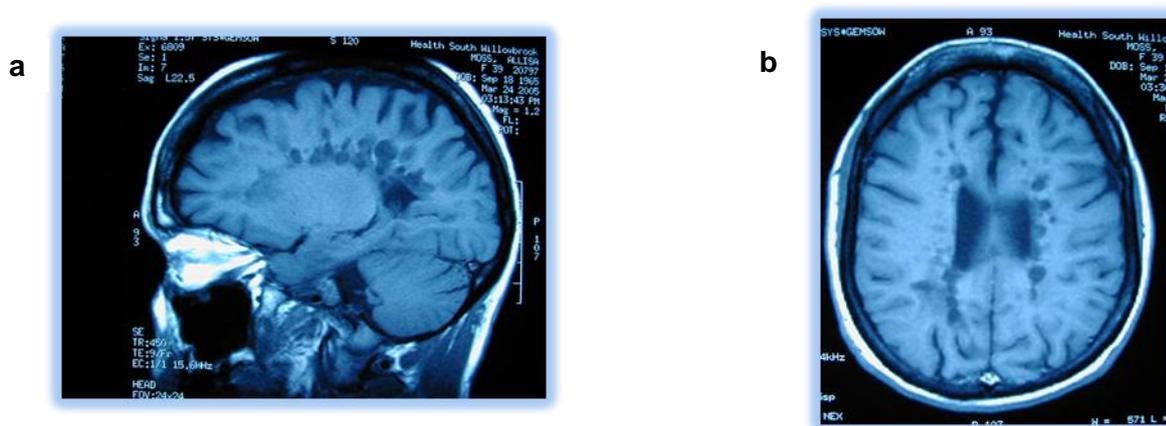
*Lesiones agudas:* En el cual el fenómeno patológico fundamental es la inflamación, destruyendo vainas de mielina pero dejando las células nerviosas en esencia intactas.

*Lesiones Crónicas:* Se caracteriza por una desmielinización franca que progresivamente se acompaña de degeneración y/o destrucción axonal y de gliosis<sup>8</sup> (Powell, Lampert, 1983; Ropper y cols., 2007).

Las lesiones más “recientes” muestran pérdida de mielina por toda la zona formada por focos pequeños predominantemente perivenosos, los axones parecen intactos o menos afectados en grado relativo. Así mismo existe degeneración ligera de la oligodendroglia, reacción astrocítica e infiltración perivascular en linfocitos. Posteriormente numerosos macrófagos infiltran las lesiones y los astrocitos en ellas, y a su alrededor se incrementan en número y tamaño.

En tanto, las lesiones de “larga duración” se componen de tejido fibrogliar y hasta cierto punto acelular, con sólo linfocitos y macrófagos perivasculares ocasionales; en estas lesiones aún se pueden encontrar axones con menor daño. En las lesiones antiguas con interrupción de los axones puede haber degeneración descendente y ascendente de los fascículos de fibras largas en la medula espinal (Ropper y cols., 2007).

Se cree que ocurre remielinización parcial sobre los axones no lesionados y que esto explica las “manchas en sombra” (Fig. 2).



**Figura 2.** (a) Imagen de Resonancia Magnética con un corte sagital en fase T1, que muestra múltiples en “manchas de sombra” periventriculares, (b) Imagen de Resonancia Magnética con un corte axial en fase T1, que muestra “manchas de sombra” (Imágenes proporcionadas con la autorización de la clínica de enfermedades desmielinizantes del Hospital de Especialidades CMN SXXI).

8. Sustitución de neuronas muertas por células gliales

De hecho la recuperación de los síntomas precoces de la EM, se basan en la resolución del edema inflamatorio lo que provoca como consecuencia una remielinización parcial. En cuanto al daño de los axones aún se desconoce cómo ocurre (Weinshenker, 1996; Compston, Ebers, Lassman, McDonald, Matthews, Wekerle, 1988).

#### **1.4. PATOGÉNESIS.**

Hasta ahora, la hipótesis más aceptada postula que la EM es el resultado de una determinada predisposición genética y de un factor ambiental no conocido que provocarían células T o anticuerpos autorreactivos que, tras un periodo de latencia – 10 a 20 años serían activadas por un factor sistémico o local (Farral, 1996).

Johnson (1994) sugirió una posible forma en la que las infecciones víricas y las reacciones autoinmunitarias en el sistema nervioso podrían vincularse con la expresión anormal de autoantígenos en las células del SNC. Él observó que diferentes tipos de virus (sarampión, rubeola, varicela) podrían causar autoinmunización de los linfocitos T o anticuerpos contra la proteína básica de la mielina. Por lo tanto, el linfocito T reconoce una estructura idéntica en el virus y en la vaina de mielina. La hipótesis sugiere que una vez que el proceso autoinmunitario es iniciado por un virus en la niñez, más tarde puede reactivarse por cualquiera de las infecciones víricas comunes a las que el individuo se expone. Este fenómeno conocido como “Similitud Molecular” (un antígeno que comparten el virus y la mielina del SNC, el oligodendrocito o los vasos cerebrales) aún es especulativo en la EM. Al activarse los anticuerpos en contra de las proteínas mielínicas, provocan a su vez que éstas generen otros subgrupos de células T como las células B entre otras, ocasionando un proceso de inflamación destruyendo la barrera hematoencefálica, la oligodendroglia y axones.

La unión de los anticuerpos a los Nodos de Ranvier, impide una adecuada conducción nerviosa en los axones, así mismo, también se ha establecido que los anticuerpos pueden interferir en el proceso de remielinización (Fernández, 2005). Cabe mencionar que la remielinización, como se mencionó previamente es parcial, y hasta cierto punto ineficaz, en las placas de EM, cuando los axones se mielinizan otra vez, se producen fibras finamente mielinizadas y forman áreas llamadas, placas superficiales. Las áreas de desmielinización activas destruyen algunos oligodendrocitos, los que aún sobreviven tienen poca capacidad de proliferar. En lugar de ello, hay un ingreso de células oligodendrogliales precursoras, que maduran en oligodendrocitos y proporcionan a los axones restantes nueva mielina. Quizá la llamativa cantidad de astrocitos en regiones dañadas y la respuesta inflamatoria persistente puedan explicar el inadecuado proceso de reparación (Ropper y cols., 2007).

Es necesario mencionar que a pesar de los datos ya descritos, los mecanismos inmunitarios de la EM, todavía no se conocen completamente, así que la hipótesis autoinmunitaria, aún puede ser refutada.

### **1.5. FISIOPATOLOGÍA.**

El efecto fisiológico principal de la desmielinización es impedir la conducción eléctrica saltatoria desde un nodo de Ranvier, en el que los canales de sodio se concentran, hacia el siguiente nodo. La falla resultante de la transmisión eléctrica se considera un fenómeno subyacente de la mayor parte de las anomalías de la enfermedad en nervios tanto centrales como periféricos. El bloqueo de la conducción por la fibra nerviosa es fisiológico más que patológico cuando el proceso desmielinizante es agudo y reversible en unos cuantos días; durante este periodo breve es imposible que la recuperación se deba a la remielinización, sino más bien sea el resultado del edema y los cambios inflamatorios agudos de la lesión y sus alrededores. Como se describió, es probable que ocurra nueva mielinización pero es un proceso más lento y parcial. Es importante considerar que muchas de las placas que se visualizan mediante resonancia magnética (RM) no se acompañan de los síntomas correspondientes; en algunos casos tampoco hay una anomalía electrofisiológica, evidenciadas en los potenciales evocados (Ropper y cols., 2007).

Otra característica de la EM es la inducción temporal, por el calor o el ejercicio, de síntomas como visión borrosa unilateral (fenómeno de Uhthoff) u hormigueo y debilidad de una extremidad. Se ha demostrado que este tipo de situaciones representan sensibilidad extrema de conducción en las fibras nerviosas desmielinizadas a la elevación de la temperatura. El incremento de sólo 0.5 °C puede bloquear la transmisión eléctrica en algunas fibras desmielinizadas. Tabaquismo, fatiga, hiperventilación e incremento de la temperatura ambiental pueden empeorar el funcionamiento neurológico y confundirse con facilidad con recaídas de la enfermedad (Ropper y cols., 2007).

### **1.6. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE.**

En el 2001 se publicó una revisión de los criterios diagnósticos, incluyendo la forma progresiva primaria, además de considerar la RM como parte esencial del diagnóstico, dado que provee evidencia en tiempo y espacio. Conjunto a ello, se sabe que existe una fase preclínica, en la cual es posible detectar lesiones por estudios de imagen, a pesar de que el paciente se encuentre asintomático (Schumacher, Beebe, Kibler, Kurland, Kurtzke, Dowel, 1965; Mc Donald, Edan, Goodking, Hartung, Lublin, Mc Farland, Paty y cols., 2001), por lo que se acordó lo siguiente, como elementos claves para el diagnóstico:

- ✓ Una lesión captante o nueve lesiones hiperintensas en T2, si las lesiones captantes no están presentes.
- ✓ Al menos una lesión infratentorial.
- ✓ Al menos una lesión yuxtacortical (eje. Fibras "U").
- ✓ Al menos tres lesiones periventriculares.
- ✓ Las lesiones deberán ser mayores de 3 mm.

Por su parte, Poser (1983) propone los elementos clínicos que deben tomarse en cuenta para el abordaje de esta enfermedad:

- ***Brote (recurrencia, recidiva, exacerbación):***

Es la ocurrencia de síntomas de disfunción neurológica de más de 24 hr duración (se acepta que este dato sea de carácter subjetivo). Para aceptar la existencia de dos brotes, éstos deben afectar a diferentes partes del SNC y separarse en el tiempo por un período de, al menos, un mes.

- ***Remisión:***

Constituye una mejoría hasta la desaparición de los síntomas y signos que han estado presentes al menos durante 24 hr. La remisión debe permanecer un mes como mínimo para considerarse como tal.

- ***Evidencia clínica de una lesión:***

Presencia de algún signo clínico anormal en la exploración neurológica; se acepta como tal que el dato proceda de la historia clínica, aunque no se halle en el momento de ver al paciente, siempre que la haya recogido un clínico pertinente.

- ***Evidencia paraclínica de una lesión:***

Se acepta la demostración de una lesión en el SNC, haya o no dado lugar a síntomas y signos. Incluye los resultados obtenidos del estudio de los potenciales evocados, técnicas de neuroimagen y valoración neurológica realizada por un experto.

- **Exclusiones:**

Deben excluirse los síntomas y signos secundarios a la alteración del sistema nervioso periférico (SNP). La cefalea, convulsiones, depresión o alteraciones en la conciencia no deben en principio aceptarse como debidos a EM.

- **Lesiones Separadas:**

Se consideran como tales aquellas que involucran distintas partes del neuroeje. Así por ejemplo, la neuritis óptica, si afecta a ambos ojos y ocurre en un intervalo inferior a 15 días entre uno y otro ojo, no constituye índice de existencia de lesiones separadas.

- **Apoyo de Laboratorio:**

Se refiere a la existencia de inmunoglobulina G (IgG) y de bandas oligoclonales (BOC) en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Junto con el diagnóstico, y debido al número de fármacos bajo estudio para esta enfermedad, se ha visto la necesidad de emplear algún tipo de instrumento, como medición clínica, del grado de discapacidad que se observa en el paciente. En 1955 Kurtzke desarrollo la Disability Status Scale (DSS), una escala de 10 reactivos en los que se medía clínicamente el grado de discapacidad en pacientes con EM. En un intento por incrementar la sensibilidad clínica de esta escala, en 1983 se sumaron a esta algunos otros reactivos, modificando al nombre a Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke, 1983). Actualmente diversas investigaciones dirigen la selección de su muestra en pacientes con EM con esta escala.

## **1.7. EVOLUCIÓN DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.**

La enfermedad puede comenzar a cualquier edad, pero es poco frecuente antes de los 10 años y después de los 60. Suele presentarse entre los 25-40 años y afecta con mayor frecuencia a las mujeres (60%) que a los hombres (40%) (Fernández, 2005).

En la EM existe una amplia variabilidad del curso de la enfermedad, el 85% de los pacientes presenta un curso clínico caracterizado como Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente (*EMRR*) con la aparición de brotes inesperados con periodos de remisiones o ligeras mejorías, correspondientes a la resolución de la inflamación, reorganización de canales de sodio en los axones desmielinizados y a la remielinización. Sin embargo el daño y la pérdida

axonal se acumulará durante esta fase y alcanzará un punto crítico a partir del cual los mecanismos neurales de reserva funcional se agotarán y las secuelas funcionales neurológicas serán más evidentes (Bennet, Dittmar, Raubach, 1991). Investigaciones recientes sugieren que este umbral se encuentra alrededor del punto 4.5 de la escala EDSS. A partir de ese momento, el paciente entrará en una fase Secundaria Progresiva (McDonald, 2000; Trapp, Ransohoff, Fisher, E Rudick, 1999).

Cerca de un 50% de los pacientes que inician con un curso recurrente-remitente o también llamado recidivante-remitente, tras diez años de evolución aproximadamente, presentan un curso crónico progresivo, en el que persiste un gradual y continuo deterioro con o sin brotes ocasionales, mejor conocido como, *Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP)* (Lublin, Reingold, 1996). La pérdida axonal durante esta fase puede ser multifactorial, con escaso componente inflamatorio y degeneración de los axones desmielinizados de forma crónica (McDonald, 2000; Trapp, 1999).

Sólo un 10% de los pacientes muestra un curso progresivo desde el comienzo con poca mejoría conocido como *Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP)* (Fernández, 1990; Lublin, 1996). Y un número reducido de pacientes puede presentar, en un curso progresivo, ocasionales exacerbaciones, forma *Progresiva- Recurrente* (Fig. 3).

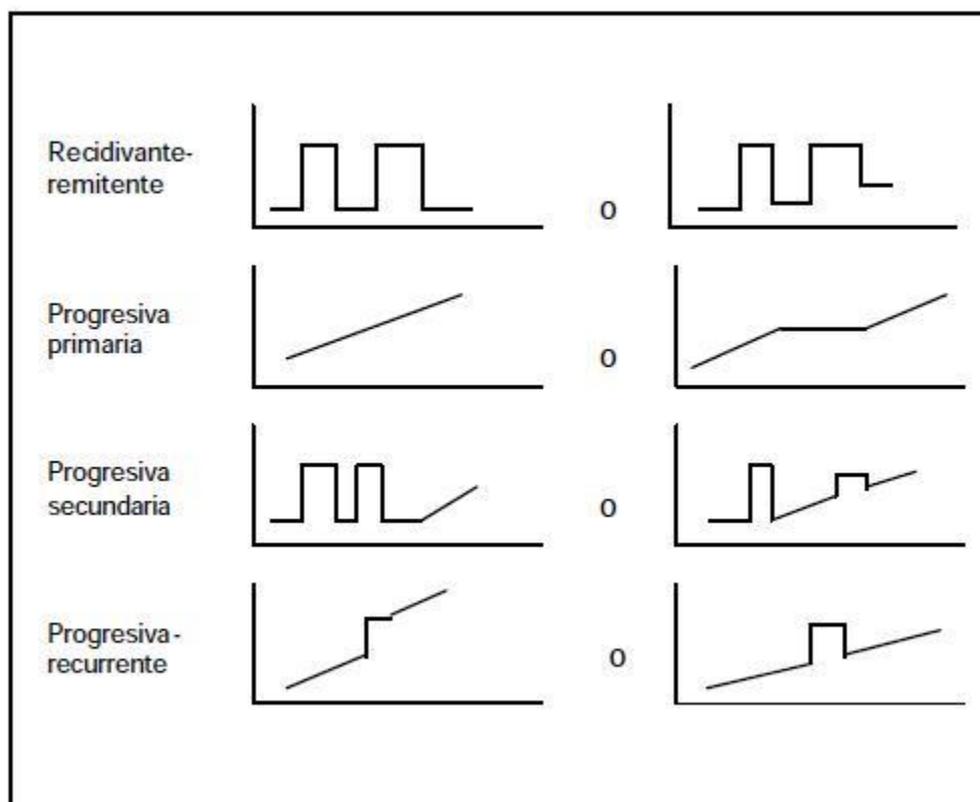


Figura 3. Formas Evolutivas de la Esclerosis Múltiple (Lublin, 1996. En Fernández, 2002).

La edad de inicio se mantiene igual para las formas Recurrente-Remitente y Secundaria Progresiva, dado que se trata de distintos momentos evolutivos de la misma enfermedad, en el caso de Primaria Progresiva es significativamente mayor (alrededor de los 45 años). (Thompson, Montalban, Barkhof, Brochet, Filippi, Miller y cols., 2000; Cottrell, Kremenchutzky, Rice, Hader, Baskerville, Koopman, W. y cols., 1999).

La EM *Benigna*, es definida como la enfermedad en la cual un paciente es completamente funcional en todos los sistemas neurológicos aún después de 15 años del inicio de la enfermedad. La EM *Maligna* es descrita como un curso rápido de progresión que conlleva a discapacidades significativas en múltiples sistemas neurológicos o la muerte en un tiempo relativamente corto después de su inicio (Lublin, Reingold, 1996).

La recurrencia de los brotes varía, se ha descrito que en la fase recurrente-remitente en promedio pueden presentar una cifra de 0,9 brotes por año, y de 0,30 brotes por año si se considera todo el conjunto de pacientes, independientemente del tipo de curso. Actualmente no se tiene una explicación sobre la causa de las recaídas o brotes o qué es lo que determina la progresión de la enfermedad.

El intervalo entre los primeros síntomas y el siguiente brote es muy variable, en el primer año recurre un 30%, el segundo año el 20%, entre 5-9 años el 20%, y entre 10-30 años el 10%. (Fernández, 1990), lo cual hace difícil el diagnóstico. Skegg y cols. (1987) encontraron una media de retraso de 3.5 a 4 años desde el primer síntoma al diagnóstico (Skegg, Corwin, Craven, Malloch, Pollack, 1987).

Entre los síntomas de inicio más frecuentes son: Alteración de la sensibilidad (45%), como sensaciones de pinchazos u hormigueo (parestias), adormecimiento de uno o más miembros – debido a la afectación del haz espinotalámico -, y sensación de una banda o cinturón comprimiendo el tronco, lo que denota alteraciones en los cordones posteriores -, así como hipoestesia táctil, térmica y dolorosa, o disminución de la sensibilidad profunda, posicional y vibratoria. (Fernández, 2002); Debilidad motora (40%); Afectación en el Tronco Cerebral (25%) produciendo generalmente, disartria, diplopía, disfagia o vértigo; Alteraciones visuales (20%) o neuritis óptica, caracterizada por inflamación o desmielinización del nervio óptico (Fernández, 2002); Incoordinación motora o inestabilidad de la marcha, temblor intencional, dismetría o disdadococinesias, en consecuencia a afecciones cerebelosas (10-20%) (Fernández, 2002). Generalmente estos primeros episodios o brotes son poco considerados debido a su corta o breve manifestación, o catalogados como síndromes aislados, con una sospecha futura de EM, estando bajo supervisión médica durante un determinado tiempo.

En ocasiones puede existir un periodo de latencia de más de 10 años, desde el primer síntoma o brote de la enfermedad hasta un siguiente síntoma, el cual quizá revele diagnóstico de la enfermedad, posterior a ello, generalmente los síntomas se van presentando por periodos cada vez más cortos, así como también la remisión ante éstos, llegando a un punto en el cual la enfermedad manifieste una mayor progresión y las exacerbaciones tiendan a dejar secuelas más duraderas que en un inicio (Brassington, Marsh, 1998).

Algunos de los síntomas de inicio pueden persistir a lo largo de la enfermedad, y secundario al daño en estos sistemas funcionales, existen alteraciones clínicas que se presentan con cierta frecuencia como: Espasticidad o resistencia muscular (90%), particularmente de los miembros inferiores, aunque también puede presentarse en miembros superiores (Cevera-Deval, Morant, Fenollosa, Serra, Vilchez, Burguera, 1994); Fatiga (50%) descrita como una sensación de pesadez en miembros pélvicos o falta de energía física y mental, que se presenta en condiciones de calor, esfuerzos pequeños o durante el ejercicio (Krupp, Alvarez, La Rocca, Sheinberg, 1988; Fernández, 2002; Corona, Flores, 2010); Trastornos del sueño (40%) relacionados con alteraciones en la ventilación, inmovilidad, espasmos de flexión de los miembros pélvicos, dolor, nicturia o efectos adversos de los medicamentos. Las alteraciones más comunes son: insomnio, síndrome de piernas inquietas, narcolepsia, trastornos del sueño REM y somnolencia diurna excesiva. (Tachibana, 1994); Alteraciones esfinterianas (90%) como urgencia urinaria, aumento de frecuencia, disuria, nocturia e incontinencia (Betts, D'Mellow, Fowler, 1993, Fernández, 2002); Disfunción sexual (70%), en el caso de los hombres se presenta impotencia, dificultades en la eyaculación, reducción de la libido y sensación genital disminuida. En las mujeres implica una reducción en la libido, anorgasmia y disminución de la lubricación vaginal y de la sensación genital (Fernández, 2002); Dolor (50%) manifestado en ocasiones por neuralgia del trigémino, convulsiones tónicas dolorosas, dolor en extremidades o signo de Lhermitte (20-40%) (Sensación de calambre eléctrico que desciende por la espalda hacia los miembros inferiores al flexionar el cuello) (Fernández, 2002).

En algunos casos, menos frecuentes, el paciente con EM puede presentar epilepsia (2-5%) manifestando cualquier tipo de crisis, a excepción de ausencias típicas, generalmente serán crisis parciales motoras (65%). La epilepsia puede preceder al diagnóstico de EM en 10 o 15 años, aunque lo más frecuente es que se presente durante la evolución de la enfermedad (Moreau, Sochurkova, Lemesle, Madinier, Billiar, Giroud, y cols. 1998, Olafsson, Benedikz, Hauser, 1999). Así mismo, y con una incidencia muy baja, en ocasiones se han descrito cursos pseudotumorales a lo largo de la EM (Corona, 2010).

## **1.8. PRONÓSTICO.**

La expectativa de vida después del inicio de los primeros síntomas es generalmente más de 30 años, aunque como en toda enfermedad esto puede variar, manteniendo incluso sólo unos cuantos meses de vida en algunos casos (White, 1990). De acuerdo con algunos estudios la muerte en EM se debe principalmente a complicaciones como: neumonía, edema pulmonar o alteraciones renales; otras más y en su gran mayoría se deben a suicidio; así mismo la muerte se debe a infartos al miocardio o eventos cerebrovasculares, en menor medida (Sandovnick, Eisen, Paty, Ebers, 1991).

Son factores pronósticos clínicos favorables los siguientes: comienzo a edad temprana, sexo femenino, síntomas de comienzo visual y sensitivo, periodo prolongado entre el primer y el segundo brote, pocos brotes durante los dos primeros años, y EDSS baja a los dos o cinco años. Por el contrario, son factores pronósticos desfavorables los siguientes: inicio por encima de los 40 años de edad, sexo masculino, comienzo por síntomas motores y cerebelosos, recurrencia precoz tras el primer brote, elevado número de brotes durante los primeros años, y EDSS alta a los dos o cinco años (Weinshenker, 1989; Riise, Gronning, Fernández, Lauer, Midgard, Minderhoud y cols., 1992).

## **1.9. TRATAMIENTO.**

Como fue descrito previamente existe una gran aceptación de la hipótesis en la que los fenómenos inmunológicos están en relación con la ocurrencia de la EM, por tanto los protocolos de tratamiento farmacológico están enfocados en este sentido.

### ***Tratamiento en episodio agudo***

Cerca del 85% de los pacientes con EM cursan con algún episodio agudo, considerando el tratamiento con corticoesteroides la mejor opción debido a sus propiedades inmunomoduladoras e inmunosupresoras que restauran la integridad de la barrera hematoencefálica, reducen el edema y quizá tengan un papel en la remielinización, y por ende en la conducción axonal. En personas con un brote se recomienda un curso breve de esteroides intravenosos (3 a 5 días, de acuerdo con el territorio neurológico afectado y la severidad del brote). La Metilprednisolona intravenosa (MTPDN) es la más utilizada en personas con exacerbaciones que provocan un deterioro en la funcionalidad del paciente (Corona, 2010).

### ***Tratamientos a largo plazo.***

El principal objetivo de este tipo de tratamiento es prevenir las recaídas y la progresión de la enfermedad; entre éstos se encuentra el uso de interferón beta 1a y 1b, acetato de glatiramero, mitoxantrona y natalizumab. Los cuales provocan una baja en la activación del sistema inmune, provocando que las células T disminuyan su reacción ante proteínas básicas de mielina, permitiendo la regeneración en los axones, aún cuando sea un proceso lento y parcial. Pero que a nivel cognitivo puede ayudar a retrasar uno de los síntomas característicos de la EM, que es el enlentecimiento en la velocidad del procesamiento. La terapia farmacológica debe iniciarse en forma temprana e individualizarse de acuerdo con la extensión lesional, los componentes degenerativos e inflamatorios (tanto por clínica como por imagen), índices de progresión, tasa de recaídas y EDSS inicial (Corona, 2010).

#### **➤ Interferón Beta (INF $\beta$ )**

Los interferones han demostrado ejercer actividad antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunomoduladora, y se divide en dos tipos: tipo 1, que incluye alfa y beta, y tipo 2, gamma. La finalidad del uso del Interferon en el curso RR es modificar el curso de la enfermedad y evitar la transformación a la forma SP. La inmunomodulación del INF  $\beta$  ejerce su efecto antagonizando procesos proinflamatorios y desviando inmunológicamente los linfocitos T. El resultado es una reducción estadísticamente significativa de los ataques, de la minusvalía, y de la actividad de la RM. La intervención temprana parece modificar el cambio a EMSP. El INF  $\beta$  1b o Betaferon se administra por vía subcutánea en dosis de 8 MUI en días alternos; el INF  $\beta$ 1a tipo Avonex se administra en dosis de 30 mg inyectados intramuscularmente una vez a la semana, mientras que el otro INF  $\beta$ 1a, Rebif debe administrarse en dosis de 44 mg subcutáneamente tres veces a la semana como dosis máxima. En la fase secundariamente progresiva, la evidencia de uso de interferones es más débil (Corona, 2010).

El tratamiento con IFN  $\beta$  con frecuencia es bien tolerado, y los efectos adversos se relacionan con la vía de administración. El paciente puede experimentar reacciones similares a cuadros gripales (fiebre, dolor muscular y calosfríos), por lo general de las 24 a 48 horas posteriores a la aplicación. Estos síntomas son por lo común pasajeros y tienden a desaparecer con el tiempo.

#### **➤ Acetato de Glatiramero**

Al igual que el INF  $\beta$ , el Acetato de Glatiramero es un inmunomodulador que ejerce su efecto casi de manera similar a los Interferones, se trata de un compuesto sintético que asemeja un seguimiento de secuencia de aminoácidos de la proteína básica de la mielina y sus procesos inmunológicos. Su efecto en la reducción de la tasa de recaídas se debe a que

actúa desplazando los linfocitos T autorreactivos y anticuerpos. En la dosis diaria de 20 mg por vía subcutánea las formas remitentes que mantienen baja incapacidad según el EDSS se ven afectadas positivamente e incluso se le ha relacionado con un incremento en la remielinización, por lo que es una alternativa terapéutica en pacientes que no toleran los interferones o que no responden a estos (Rivera, 2001; Corona, 2010). Sin embargo los efectos adversos también se presentan, y por los general son leves (dolor torácico, disnea, palpitaciones) y se resuelven de forma espontánea en el transcurso de 30 minutos a una hora posterior a su inicio. El Acetato de Glatiramero (Copaxone) se considera una terapia efectiva en pacientes con formas activas de EMRR, y también permite su uso en pacientes con síndrome clínico aislado (Corona, 2010).

#### ➤ **Mitoxantrona**

A partir de los años sesenta se inició en la EM la supresión de todos los sistemas inmunes usando quimioterapia, entre ellos se encuentra la Mitoxantrona la cual es un agente inmunosupresor e inmunomodulador, suprimiendo incluso células B y T. Los efectos adversos más importantes son la cardiotoxicidad irreversible y el desarrollo de linfoma. La Mitoxantrona se utilizan en la forma EMSP, en casos de EMRR refractarios a inmunomodulación con ataques recurrentes o en terapia de combinación, aparece como el agente con mayores ventajas de tolerancia y eficacia administrados endovenosamente cada tres meses durante tres años (Rivera, 2001; Corona, 2010).

Los tratamientos que hasta ahora se han mencionado influyen en el componente inflamatorio de la enfermedad, pero tienen poco o nulo impacto sobre el componente degenerativo. Los tratamientos inmunomoduladores tienen, en general, pocos o nulos efectos sobre la progresión de la enfermedad (Confavreux, Vukusic, 2006). Existe una distinción entre el componente inflamatorio y degenerativo de la EM, sin embargo muchos tratamientos se enfocan solo en el aspecto inflamatorio de la enfermedad, pero no en la remielinización de zonas afectadas o con el objetivo del componente degenerativo. Así mismo también existen dos mecanismos diferentes que operan en la enfermedad: uno para el inicio de la enfermedad y otro para la progresión. En este caso la propuesta es diseñar estudios para prevenir el inicio en lugar de minimizar la progresión. Es precisamente en este punto, donde la terapia génica puede participar en mayor medida (Corona, 2010).

## CAPÍTULO 2

### **Alteraciones neuropsicológicas en la Esclerosis múltiple.**

Las alteraciones neuropsicológicas son consecuencia de lesiones cerebrales que afectan principalmente a funciones cognitivas y el comportamiento (Portellano, 2005). La afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) en pacientes con EM, como se revisó previamente, causa déficits físicos, y también genera trastornos cognitivos debido a lesiones directas en el cerebro afectando a funciones mentales básicas como la atención, la memoria, el pensamiento o la capacidad para regular el comportamiento. Dichos trastornos muchas veces tienen un efecto más discapacitante y devastador que las mismas secuelas físicas.

La evaluación de las alteraciones neuropsicológicas en pacientes con EM, se ha convertido en un tema de interés para los profesionales de la salud, ya que esta enfermedad afecta a personas jóvenes. Los déficits cognitivos repercuten no sólo en el estado emocional, social y laboral de estos pacientes, sino también en sus relaciones sexuales y actividades rutinarias, que afecta a su calidad de vida (Rao, Gary, Bernardin, Unverzagt, 1991).

En el contexto clínico, la evaluación neuropsicológica se refiere a la aplicación del conocimiento que se tiene entre la relación cerebro y conducta, considerando el funcionamiento normal y anormal del SNC, para así poder intervenir en el comportamiento humano. La valoración neuropsicológica involucra la exploración de procesos cognitivos como la memoria, el razonamiento abstracto, la resolución de problemas, habilidades espaciales, y las respuestas emocionales o de personalidad. Permite detectar cambios cognitivos, monitorear efectos de tratamientos farmacológicos y planear tratamientos de rehabilitación cognitiva (Wallin, Wilken, Kane, 2006). Por lo tanto, mientras los neurólogos explican el mecanismo y funcionamiento del cerebro, el neuropsicólogo evalúa, cómo una persona responde o se comporta ante un cambio en el funcionamiento cerebral. Por lo que, el estudio neuropsicológico provee de una clara y coherente descripción del impacto que causa el daño cerebral en la cognición del ser humano, teniendo como propósito un diagnóstico diferencial y el desarrollo de programas de rehabilitación cognitiva (Groth-Marnat, 2000)

La descripción de alteraciones neuropsicológicas en pacientes con EM se han venido realizando desde 1968 con Vulpian y Charcot, quienes afirmaban que: “hay una notable disminución de la memoria; los conceptos se forman lentamente; las facultades intelectuales y emocionales están alteradas” (Charcot, 1877. En De Castro, Aranguren, Arteche, Otano, 2002).

Hasta 1960 se empiezan a aplicar instrumentos adecuados de medición (pruebas neuropsicológicas), en muestra pequeñas de pacientes; es a partir de los años 70, cuando se aprecia una mejor comprensión del problema y se empieza a distinguir claramente entre el deterioro de funciones superiores y los aspectos psicoafectivos en la enfermedad. Durante 1980 se intenta correlacionar entre los déficit detectados por los test y las áreas lesionadas visibles en las pruebas de neuroimagen. A pesar de esta detección de alteraciones cognitivas, los datos no eran concluyentes.

En el estudio de Rao y cols. (1991), se encontró que el 43% de una muestra de 100 pacientes con EM, presentaban alteraciones cognitivas, primordialmente en: la rapidez en el procesamiento de la información, memoria inmediata, atención sostenida, habilidades visoespaciales, razonamiento conceptual y abstracto así como en fluidez verbal (Rao, 1991; Ron, Callanan, Warrington, 1991). Recientes estudios (Corona, 2010) confirman lo encontrado por Rao, describiendo además que las funciones mejor conservadas son la memoria inmediata, las funciones del lenguaje y la función intelectual general. Sin embargo, algunas investigaciones sugieren que el patrón de deterioro cognitivo en estos pacientes no es homogéneo (Roca, Torralva, Meli, Fiol, Calcagno, Carpintiero, De Pino, Ventrice, Martín, Vita, Manes, Correale, 2008).

Se reporta que en las fases iniciales o formas benignas (curso recurrente-remitente) de la enfermedad el deterioro cognitivo es leve y de comienzo insidioso, pasando inadvertido en muchas ocasiones debido a que es enmascarado por limitaciones derivadas de la incapacidad física o alteraciones en el estado de ánimo; además el lenguaje generalmente se encuentra conservado, lo que se interpreta como indicador de que las funciones superiores permanecen conservadas (Lyon-Caen, Jouvent, Hauser, 1986). Sin embargo la variabilidad interindividual es amplia, puntualizado que el grado de deterioro cognitivo depende en gran medida del número de alteraciones anatomopatológicas o lesiones cerebrales, detectadas generalmente mediante RM (Alberca, López-Pousa, 2006).

Los casos con curso crónicamente progresivos o fases tardías sufren de mayores alteraciones cognitivas debido, quizá, a lesiones crónicas en la sustancia blanca y a la pérdida axonal, ocasionando una progresiva desaferentación entre áreas corticales de asociación así como entre áreas corticales y subcorticales (De Castro y cols., 2002). Clínicamente se refleja en trastornos de memoria, atención, razonamiento abstracto, resolución de problemas y lentitud en el procesamiento de información (Roca y cols., 2008). Debido a sus características, varios autores han sugerido considerar a estos casos más graves, como demencia subcortical (Rao y cols., 1991; Ron, Feinstein, 1992; Turner, Moran, Kopelman, 2002). Así mismo, se ha reportado que el trastorno cognitivo es más grave en la

EM de curso secundariamente progresivo en comparación con la EM progresiva primaria (Foong, Ron, 2000; Huijbregts, Kalkers, De Sonnevile, De Groot, De Groot, Reuling, Polman, 2004).

Actualmente, numerosos trabajos han descrito alteraciones cognitivas en los diferentes subtipos de EM estimando una prevalencia de aproximadamente un 30-70% de los pacientes evaluados, tanto al inicio de la enfermedad, como en estadios avanzados de ésta (Rao, Leo, Bernardin, Unverzagt, 1991; Foong, Rozewicz, Chong, Thompson, Miller, Ron, 2000; Pelosi, Geesken, Holly, Hayward, Blumhardt, 1997; Huijbregts y cols., 2004; Pieser, Rao, LaRocca, Kaplan, 1990; De Castro y cols., 2002; Bridget, Camplair, Bourdette, 2002; Denney, Sworowski, Lynch, 2005). Estas alteraciones resultan en un perfil neuropsicológico característico en la EM, manteniendo una mayor afectación: la velocidad del procesamiento de la información, aumento en el tiempo de reacción, la atención (atención sostenida) (Franklin, Nelson, Filley, Heaton, 1989), concentración, aprendizaje, memoria y funciones ejecutivas, entre las que se incluyen predominantemente, la fluidez verbal (Rao y cols., 1991; Richardson, Robinson, Robinson, 1997), el razonamiento abstracto, la resolución de problemas y la formación de conceptos (Franklin y cols. 1989; Heaton, Nelson, Thompson, Burks, Franklin, 1985; Ruggieri, Palermo, Vitello, Gennuso, Settiani, Piccoli, 2003). En ocasiones, también se pueden observar déficit visuoespaciales (Arnett, Forn, 2007); y en ocasiones llegan a encontrarse déficit en denominación (Brassington, 1998).

### **2.1. Velocidad de procesamiento.**

El enlentecimiento en la velocidad de procesamiento, también conocido como bradipsiquia o bradifrenia, es generalmente observado en estos pacientes al necesitar más tiempo de lo habitual para comprender una instrucción o pensar en las respuestas correctas en una gran variedad de circunstancias. Este déficit repercute de manera directa en la evaluación de distintas funciones cognitivas, de tal forma que la disminución en la ejecución de pruebas cronometradas podría no ser debida a la alteración de la función, sino a la bradipsiquia (Arnett, 2007). Algunos trabajos han demostrado que la lentitud generalizada de la velocidad del procesamiento en estos pacientes, se debe a diferencias en el tiempo de decisión y no a diferencias en tiempo de reacción (Rao y cols., 1991; Gribbsby, Kaye, Busenbark, 1994). Se ha descrito también una correlación entre el grado de atrofia del cuerpo calloso y la velocidad de procesamiento de la información (Alberca y cols., 2006).

## **2.2. Atención**

Diversos trabajos han observado una especial prevalencia de déficit en atención sostenida en pacientes de EM (Feinstein, 1992; Klonoff, Clark, Oger, Paty, Li, 1991; Jasen, Cimprich, 1994). Estas alteraciones pueden resultar importantes para un diagnóstico precoz del deterioro cognitivo de la EM, ya que pueden identificarse en pacientes con síntomas clínicos aislados y con un funcionamiento normal de la memoria (Foong y cols., 2000).

## **2.3. Memoria**

El trastorno de la memoria es uno de los déficits más constantes en la EM, con una prevalencia del 40-60% (Rao, Grafman, DiGiulio, Mittemberg, Bernardin y cols., 1993; Winkelmann, Engel, Apel, Zettl, 2007). Muchos autores opinan que el trastorno de la memoria en la EM deriva de una dificultad en “recuperar” la información, más que un déficit en el almacenamiento, esto se ha observado principalmente en la memoria episódica verbal y visoespacial, este patrón también se ha observado en otros trastornos que afectan estructuras subcorticales. Otros autores opinan que la afectación de la memoria verbal es consecuencia de la inadecuada adquisición o aprendizaje inicial, como se ha observado en las curvas de aprendizaje, en las que los pacientes recuerdan menos palabras en cada ensayo en comparación a grupos controles, empero, manteniéndose dentro de rangos promedio (De Luca, Berbieri-Berger, Johnson, 1994; Van, Van, Minderhoud, Prange, Meijer, 1987; Alberca y cols., 2006; Rao y cols., 1991; Maurelli, Marchioni, Cerretano, Bosone, Bergamaschi, Citterio, y cols., 1992). Actualmente los problemas de memoria a largo plazo verbal se consideran una dificultad combinada tanto en la codificación (aprendizaje) como en la recuperación de la información.

Sin embargo, según Mahler (1992) en general, los pacientes con formas progresivas de la enfermedad puntúan peor en las pruebas de memoria, que aquellos con la forma remitente-recurrente. Algunos estudios han demostrado que el trastorno no sigue una distribución clara en función del patrón evolutivo de la EM (Rao, Leo, Aubin-Faubert, 1989). Tampoco se ha hallado una relación significativa entre el grado de afectación de la memoria y la discapacidad física, la duración de la clínica de la EM, ni los niveles de depresión.

## **2.4. Funciones visoespaciales**

Algunos estudios han demostrado alteraciones en la capacidad de aprendizaje visual y visoespacial. Sin embargo estos déficits se han ignorado, aunque la mayoría de los trabajos que evalúan estas funciones encuentran rendimientos inferiores en pacientes con EM (Rao, 1991).

En general, no se ha observado una relación directa del deterioro cognitivo con la duración de la enfermedad, con la gravedad, ni con el grado de incapacidad física; aunque es cierto

que los trastornos cognitivos se encuentran frecuentemente en aquellos pacientes que presentan una incapacidad física importante (Alberca y cols., 2006; Maurelli y cols., 1992; Rao, 1991; Wishart, Sharpe, 1997). Feinstein y cols. (1992), encontraron resultados similares, empero, asumieron que el curso de la enfermedad parece ser un marcador sensible para el declive cognitivo (Feinstein, Kartsounis, Miller, Youl, Ron, 1992). Por lo tanto, es importante la detección, descripción y el monitoreo continuo de las alteraciones cognitivas presentadas en la EM, que al igual que la enfermedad tienden a mantener un curso progresivo.

## **2.5. Evaluación Neuropsicológica en pacientes con Esclerosis Múltiple.**

Debido a que la evaluación de las funciones cognitivas cada vez es más demandante en el estudio del paciente con EM, se han propuesto y elaborado diferentes tipos de baterías neuropsicológicas, las cuales generalmente se caracterizan por mantener especial atención en procesos asociados con áreas subcorticales, dadas las características neuropsicológicas que hasta el momento se han encontrado en la enfermedad. Una de las primeras baterías utilizadas fue la *Comprehensive neuropsychological assessment battery*, que desafortunadamente era demasiado extensa y pocos la utilizaban. En las últimas décadas, principalmente los neurólogos han abogado por utilizar baterías de corta duración, para su aplicación durante la consulta, dejando a un lado el trabajo neuropsicológico que correspondería a una exploración exhaustiva y monitoreo de los procesos cognitivos, que gradualmente se ven afectados en estos pacientes. De acuerdo con algunas revisiones, hasta el momento, las baterías más utilizadas son las expuestas en la Tabla 1.

Como se observa, gran parte de las subpruebas evalúan de manera general las funciones neuropsicológicas, como la velocidad de procesamiento, funciones visuoespaciales, velocidad psicomotora, atención y memoria, sin embargo pocas valoran de manera detallada las funciones ejecutivas. Debido a estas limitantes, el estudio de estas funciones cada vez ha ido despertando mayor interés, dado su evidente deterioro en fases progresivas de la enfermedad, Es por ello, que el propósito de este trabajo es la búsqueda y descripción de alteraciones neuropsicológicas en funciones ejecutivas en pacientes con un curso progresivo, pues creemos que al determinar el grado de deterioro, será posible considerar medidas preventivas desde las fases iniciales, las cuales además de implicar tratamientos farmacológicos, implicarán la planeación de programas de rehabilitación cognitiva que mantienen como objetivo retrasar en medida de lo posible el deterioro de procesos mentales básicos, evitando así la afectación de funciones complejas.

**Tabla 1. Baterías neuropsicológicas más utilizadas en la EM. Tomado de Wallin y cols., 2006.**

<b>BATERÍAS</b>	<b>SUBPRUEBAS</b>	<b>FUNCIONES EVALUADAS</b>
<p><b>Brief Repeatable Battery of Neuropsychological.</b>  (Rao y cols., 1991)</p>	<p>1. Buschke Selective Reminding Test 7/24 Spatial Recall Test.</p>	<p>Aprendizaje verbal y memoria.</p>
	<p>2. Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT).</p>	<p>Memoria de trabajo e inhibición.</p>
	<p>3. Controlled Oral Word Association Test (COWAT).</p>	<p>Fluidez Verbal y evocación de palabras.</p>
	<p>4. Symbol Digit Modalities Test (SDMT).</p>	<p>Velocidad de procesamiento y memoria de trabajo.</p>
<p><b>Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis.</b>  (Benedict y cols., 2002)</p>	<p>1. PASAT</p>	<p>Memoria de trabajo e inhibición.</p>
	<p>2. SDMT</p>	<p>Velocidad de procesamiento y memoria de trabajo.</p>
	<p>3. California Verbal Learning Test-II.</p>	<p>Aprendizaje verbal y memoria.</p>
	<p>4. Brief Visuospatial Memory Test-Revised.</p>	<p>Aprendizaje verbal y memoria.</p>
	<p>5. Delis-Kaplan Executive Function System.</p>	<p>Funciones ejecutivas y resolución de problemas.</p>
	<p>6. Judgment of Line Orientation</p>	<p>Procesamiento Visuoespacial.</p>

	7. COWAT.	Fluidez verbal y evocación de palabras.
<p style="text-align: center;"><b>Automated Neuropsychological Assessment Metrics.</b> (Wilken y cols., 2003)</p>	1. Simple Reaction Time	Velocidad Psicomotora.
	2. Procedural Reaction Time.	Tiempo de reacción en la elección.
	3. Code Substitution.	Velocidad de Procesamiento y memoria de trabajo.
	4. Code Substitution Delay.	Memoria.
	5. Running Memory: Continous Performance Test.	Velocidad de Procesamiento y memoria de trabajo.
	6. Match Processing.	Cálculo mental.
	7. Stenberg Memory Search.	Memoria.
	8. Logical Relations.	Resolución de problemas y razonamiento.
	9. Finger Tapping.	Velocidad Motora.

## 2.6. Tratamiento farmacológico en los trastornos cognitivos.

El inicio del tratamiento con inmunomoduladores como los interferones beta y el acetato de glatirámér en pacientes con EM, de acuerdo con algunos estudios, tiene el potencial de prevenir o retrasar la aparición de trastornos cognitivos. De acuerdo con Feinstein (2004) el tratamiento con interferón  $\beta$ -1a mejora la velocidad de procesamiento de la información, el aprendizaje y la memoria retrógrada, así como las habilidades visuoespaciales y de resolución de problemas, de acuerdo con el autor, quizá se deba a la inhibición de los mediadores del proceso inflamatorio. Por otro lado, Feinstein comenta, que el tratamiento

con interferón  $\beta$ -1b se ha asociado a discretas mejorías en la función cognitiva en general. En el caso del acetato de glatirámer no se han observado ninguna mejoría.

## **2.7. Comorbilidades Psiquiátricas.**

Es importante también detectar algunos otros desórdenes comórbidos, que quizá influyen e incluso mantienen una similitud con alteraciones cognitivas. Como es el caso de algunas manifestaciones psiquiátricas, que de acuerdo con algunos estudios se encuentran presentes aproximadamente en dos tercios de los pacientes con EM (Corona, 2010). Los desórdenes psiquiátricos más comunes que se observan en esta enfermedad, son la depresión, ansiedad, euforia, manía, trastorno bipolar, labilidad emocional y psicosis. Generalmente estos síntomas no se desarrollan en las primeras etapas de enfermedad, sino en fases tardías (Alberca y cols., 2006).

La depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuente en la EM, y se caracteriza por síntomas de tristeza, ansiedad, irritabilidad y quejas de tipo somático. Su prevalencia oscila entre el 27 y 54%. Algunas investigaciones han mostrado que la depresión es comúnmente observada junto con déficits cognitivos (Arnett, Higginson, Voss, Randolph, Grandey, 2002). Parece ser que los síntomas depresivos se correlacionan más con los estresores psicosociales percibidos por el enfermo, que con la carga lesional detectada por RM. Generalmente el aumento de este trastorno es más frecuente en periodos de exacerbación y en los pacientes con un curso crónicamente progresivo, y no se correlaciona con el grado de incapacidad física. Los pacientes con EM tienen una tasa mayor de intentos de suicidio en comparación con la población general y con pacientes con otros trastornos neurológicos crónicos, situándose alrededor del 30% (Alberca y cols., 2006).

Algunos estudios sugieren que la depresión mantiene una relación estrecha con el grado de desmielinización cerebral. Sabatini y cols. (1996) encontraron que la desconexión entre áreas corticales y subcorticales, contribuyen a la depresión en la enfermedad de EM. De igual forma Bakshi y cols. (2000) han mencionado que la desconexión cortico-subcortical causada por lesiones en la sustancia blanca frontal y parietal (independientemente de la discapacidad neurológica), quizá se encuentre contribuyendo en el estado de ánimo depresivo en estos pacientes.

La ansiedad se manifiesta en aproximadamente el 19-25% de los pacientes con EM y se comienza a experimentar en algunos casos, desde la anunciación de su diagnóstico. En promedio, las mujeres con EM tienden a experimentar con mayor frecuencia ansiedad. Los altos niveles de ansiedad en la enfermedad están relacionados con la cantidad de eventos

estresantes a los que los pacientes son sometidos, debido en su mayoría a sus limitaciones físicas en la vida diaria, aunado a la incertidumbre que les ocasiona la evolución de la enfermedad, pues generalmente se desencadenan pensamientos de miedo o angustia ante su futuro, debido al miedo de quedar inmovilizados o completamente dependientes de sus familiares (Janssens, Van Doorn, De Boer, Kalkers, Van der Meche, Passchier, Hintzen, 2003; Juszczak, Talarowska, Kowalewski, Filewski, 2009).

## **CAPÍTULO 3**

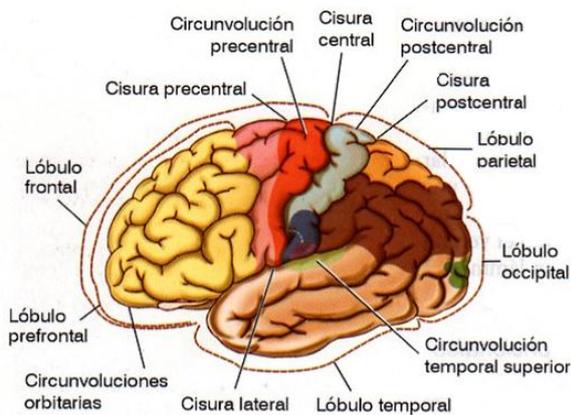
### **Lóbulos Frontales: Funciones Ejecutivas.**

El compromiso de las funciones cognitivas relacionadas con los lóbulos frontales en pacientes con EM, ha sido hasta ahora poco valorada a profundidad. De acuerdo con algunos estudios, alrededor de un 33% de los pacientes presentan alteraciones en las funciones ejecutivas, las cuales guardan relación topográfica con zonas frontales, específicamente con áreas prefrontales (McIntosh-Michaelis, Roberts, Wilkinson, Diamond, McLellan, Martin, Spackman, 1991; Mendozzi, Pugnetti, Sacconi, Motta, 1993).

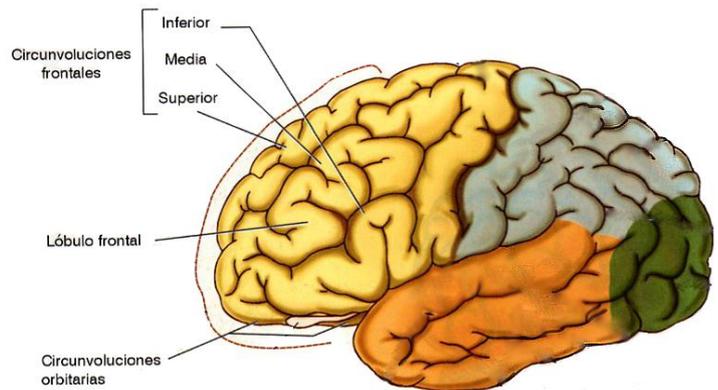
Las funciones ejecutivas son habilidades que responden de manera adaptativa a situaciones novedosas (Lezak, 1982; 2004). Permiten el control, la organización y la coordinación de diversas funciones cognitivas, respuestas emocionales y respuestas conductuales; a través de una serie de procesos cognitivos como: anticipación, elección de objetos, planificación, selección de la conducta, autorregulación, autocontrol y uso de retroalimentación (Tirapu-Ustárroz, García-Molina, Luna-Lario, Roing-Rovira, Pelegrín-Valero, 2008).

#### **3.1. Neuroanatomía de lóbulos frontales**

En la especie humana las regiones frontales ocupan la tercera parte de toda la masa cortical, y constituyen, junto con el área parietal inferior, la estructura más compleja y evolutivamente nueva de los hemisferios (Luria, 1986; 2005). La corteza frontal se encuentra delimitada por el polo anterior del cerebro, y hacia la parte posterior por la cisura central de Rolando, ubicándose por encima del surco lateral o cisura de Silvio (Fig. 4). Los surcos frontales superiores y frontales inferiores delimitan de arriba a abajo las circunvoluciones frontal superior, frontal media y frontal inferior (Fig. 5). La cara medial de este lóbulo está formada por la porción anterior del cuerpo calloso y se limita por una línea imaginaria entre el surco central y el cuerpo calloso, la superficie inferior se encuentra situada exactamente por encima de la porción orbital del hueso frontal (Fig. 5b) (Estévez, García, Barraquer, 2000, Afifi, 2005).



**Figura 4.** Superficie lateral del hemisferio izquierdo. Se observa la corteza frontal delimitada por la cisura central o de Rolando y la cisura lateral o de Silvio. (Tomado de Del Abril y cols., 2001).



**Figura 5.** Vista lateral de la superficie del hemisferio cerebral izquierdo. Se muestran las tres principales cisuras o surcos del lóbulo frontal. (Tomado y modificado de Del Abril y cols., 2001).

El lóbulo frontal se divide en dos grandes territorios: la corteza motora y la corteza prefrontal, que ocupan respectivamente la mitad posterior y la mitad anterior de la superficie. La capa I del córtex, se divide en corteza agranular (corresponde a la corteza motora) y corteza granular (corresponde a la corteza prefrontal) (Estévez y cols., 2000).

La corteza frontal tiene cinco subdivisiones o zonas funcionalmente especializadas. Se considera que las cuatro primeras son de mayor interés clínico: 1) La Corteza Motora o Área Primaria Motora; 2) La Corteza Premotora; 3) El Opérculo Frontal; 4) La Zona Prefrontal o Corteza Asociativa Frontal; 5) La Zona Paraolfatoria o subcallosa (área 25 de Brodmann) (Estévez y cols., 2000) (Tabla 2).

### 3.2. Áreas prefrontales.

Son las regiones cerebrales con un desarrollo filogenético y ontogenético más reciente (Goldman-Rakic, 1984). Es la parte del ser humano que lo diferencia de otras especies debido a su funcionamiento tan complejo; constituye aproximadamente el 30% de la corteza cerebral. Están situadas por delante del área motora (área 4 de Brodmann) y premotora (áreas 6 y 8 de Brodmann). Algunas de sus áreas se encuentran en la superficie convexa del lóbulo frontal, y otras en la superficie mediobasal (Luria, 1986; 2005).

**Tabla 2. Divisiones anatomofuncionales del lóbulo frontal.**

Área Anatómica	Ubicación	Función
<p><b>Corteza Motora</b> o <b>Área 4 de Brodmann</b></p>	<p>El giro precentral o circunvolución frontal ascendente, se encuentra delimitada por la Cisura de Rolando y por la Cisura Precentral. (Ver Fig. 3).</p>	<p>Control de los movimientos aprendidos (Estévez, 2000), funciona con el inicio de movimientos finos y hábiles, como abotonar una camisa o coser (Afifi, 2005).</p>
<p><b>Corteza Premotora</b> o <b>Áreas de Asociación motora.</b> <b>Áreas 6 y 8 de Brodmann.</b></p>	<p>Situadas por delante del área motriz.</p> <p>El área 8 de Brodmann, también denominada cortex arqueado (Estévez, 2000), se localiza en el giro frontal medio.</p>	<p><b>Área 8:</b> Controla los movimientos oculares: sacádicos, voluntarios y, en parte, aquellos necesarios en el seguimiento o búsqueda de objetos (Afifi, 2005).</p>
	<p>El área 6 de Brodmann, se divide en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lateral</li> <li>• Mesial</li> </ul>	<p><b>Área Lateral:</b> Selecciona los movimientos y puede realizar aprendizajes motores y visuomotores.</p> <p><b>Área Mesial:</b> Reconocida como “Área Motora Suplementaria (AMS)”, se encarga de seleccionar movimientos e iniciar el habla, y secuenciar temporalmente movimientos múltiples (Tanji, Mushiake, 1996). Está constituida por dos áreas: una rostral (área motora pre-suplementaria) que recibe proyecciones de la corteza prefrontal y el cíngulo, que se activa al imaginarse los movimientos; y una caudal (AMS propiamente dicha) que se activa al ejecutarlos</p>

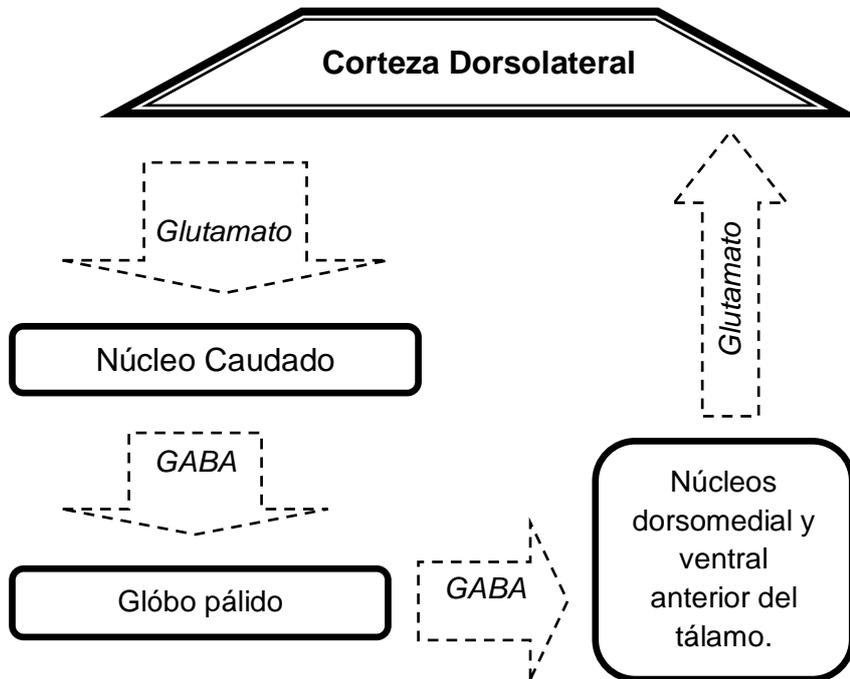
		(Estévez, 2000; Afifi, 2005).
<p><b>El opérculo frontal.</b></p> <p><b>Opercular (área 44).</b></p> <p><b>Triangular (área 45).</b></p> <p><b>Orbital (área 47).</b></p>	<p>Se encuentran morfométricamente delimitadas y separadas por las ramas anteriores ascendentes y horizontalmente por la Cisura de Silvio en la circunvolución frontal inferior.</p>	<p>Las áreas 44 y 45 constituyen en el hemisferio izquierdo el área de Broca primordialmente el área 44, que integra los aspectos activadores (límbicos) del lenguaje, los aspectos semánticos (con sus conexiones posteriores) y funciones relacionadas con la planificación motora involucrados en la iniciación del lenguaje y del habla (Alexander, Crutcher, DeLong, 1990).</p>

Hay varias formas de delimitar la corteza prefrontal con respecto a otras áreas corticales. Uno de estos métodos se basa en los mapas citoarquitectónicos propuestos por Korbinian Brodmann, de acuerdo con ellos, la corteza prefrontal consta de las áreas de Brodmann 8, 9, 11, 12, 13, 44, 45, 46 y 47.

Otro método de división es mediante sus proyecciones subcorticales, que median los aspectos cognitivos, motores y emocionales de la conducta humana. Estos circuitos son paralelos y similares en cuanto a su estructura y organización, en forma de circuito cerrado que se origina en una zona particular de la corteza frontal, transmiten la información a través de los ganglios basales (el estriado al pálido, a través de las vías directas facilitadoras o inhibitorias), y vuelven al lugar de partida en el lóbulo frontal. A la diversidad y especificidad de procesamientos de cada uno de estos circuitos, se le añaden los inputs que provienen de otras regiones corticales (Cumming, 1993, Miller, 1999). A la corteza prefrontal le corresponden los siguientes circuitos:

**a) Circuito frontal dorsolateral.**

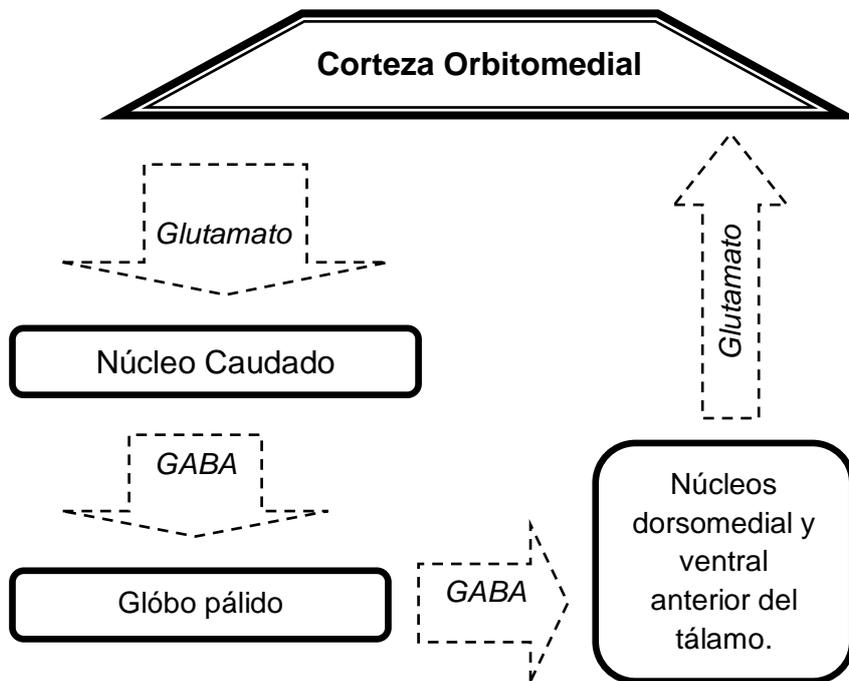
Parte de la corteza dorsolateral, proyecta hacia la cabeza más dorsolateral del núcleo caudado, y de ahí hacia el pálido dorsolateral y el núcleo dorsomedial y ventral anterior del tálamo, desde donde vuelve a proyectar a la corteza prefrontal (Fig. 6).



**Figura 6.** Esquema del Circuito frontal dorsal con su sistema neuroquímico.

**b) Circuito frontal orbitomedial.**

Se origina en la corteza orbitomedial del prefrontal y proyecta hacia el núcleo caudado y el pálido dorsomedial, de ahí a los núcleos ventral anterior y medial dorsal del tálamo, para volver a la corteza orbital (Fig. 7).



**Figura 7.** Esquema del Circuito frontal Orbitomedial con su sistema neuroquímico.

### **c) Circuito cingular anterior.**

Tiene su origen en la corteza cingular anterior y proyecta hacia el estriado ventral (límbico), al tubérculo olfatorio y hacia zonas del caudado y putamen ventromedial. El retorno se realiza a través del pálido rostralateral y el núcleo dorsomedial del tálamo hacia la corteza cingular anterior.

La corteza prefrontal también se delimita en ocasiones mediante sus cambios bioquímicos. De acuerdo con esto, la corteza prefrontal se define como el área que recibe proyecciones del sistema dopaminérgico mesocortical (Goldberg, 2001).

La corteza prefrontal es probablemente la mejor área conectada del cerebro, está directamente interconectada con cada unidad funcional bien diferenciada del cerebro. A diferencia de la corteza motora, la corteza prefrontal no tiene conexiones con las áreas motoras primarias, sino con las áreas asociativas temporales, parietales y occipitales, lo que indica que la información que recibe es más elaborada (Gil, 2006). Además, la corteza prefrontal es el único sitio neocortical que comprende la información que circula por los circuitos límbicos y sustenta las conexiones con el hipocampo, la amígdala, la corteza límbica parahipocámpica y cingular, el hipotálamo y el tegmento mesencefálico; a partir de estas múltiples conexiones se considera a la corteza prefrontal como una interfase entre la cognición y las emociones (Portellano, 2005; Gil, 2006).

En suma, las conexiones de la corteza prefrontal son clave para llevar a cabo conductas adecuadas y adaptativas frente al ambiente, ya que, como se mencionó, mantiene conexiones con áreas de asociación posterior, la máxima estación de integración perceptual, y también con la corteza premotora, los ganglios basales y el cerebelo, todos ellos implicados en diversos aspectos del control motor y los movimientos. Su principal conexión con el tálamo refiere al núcleo talámico dorsomedial, la máxima estación de integración neural dentro del tálamo, permitiéndole intervenir en el sistema nervioso autónomo; con el hipocampo y estructuras relacionadas, que se saben críticas para la memoria; con la amígdala que regula las emociones y relaciones básicas entre los miembros individuales de la especie; la corteza cingulada, implicada también en las emociones y la incertidumbre; con el hipotálamo, encargado de las funciones homeostáticas vitales e indirectamente con los núcleos del tallo cerebral encargados de la activación y el impulso (Goldberg, 2001).

Por lo tanto la corteza prefrontal es responsable del control último de la cognición, la conducta y la actividad emocional, lo que recibe la denominación de Funciones Ejecutivas.

### **3.3. Corteza prefrontal y Funciones ejecutivas.**

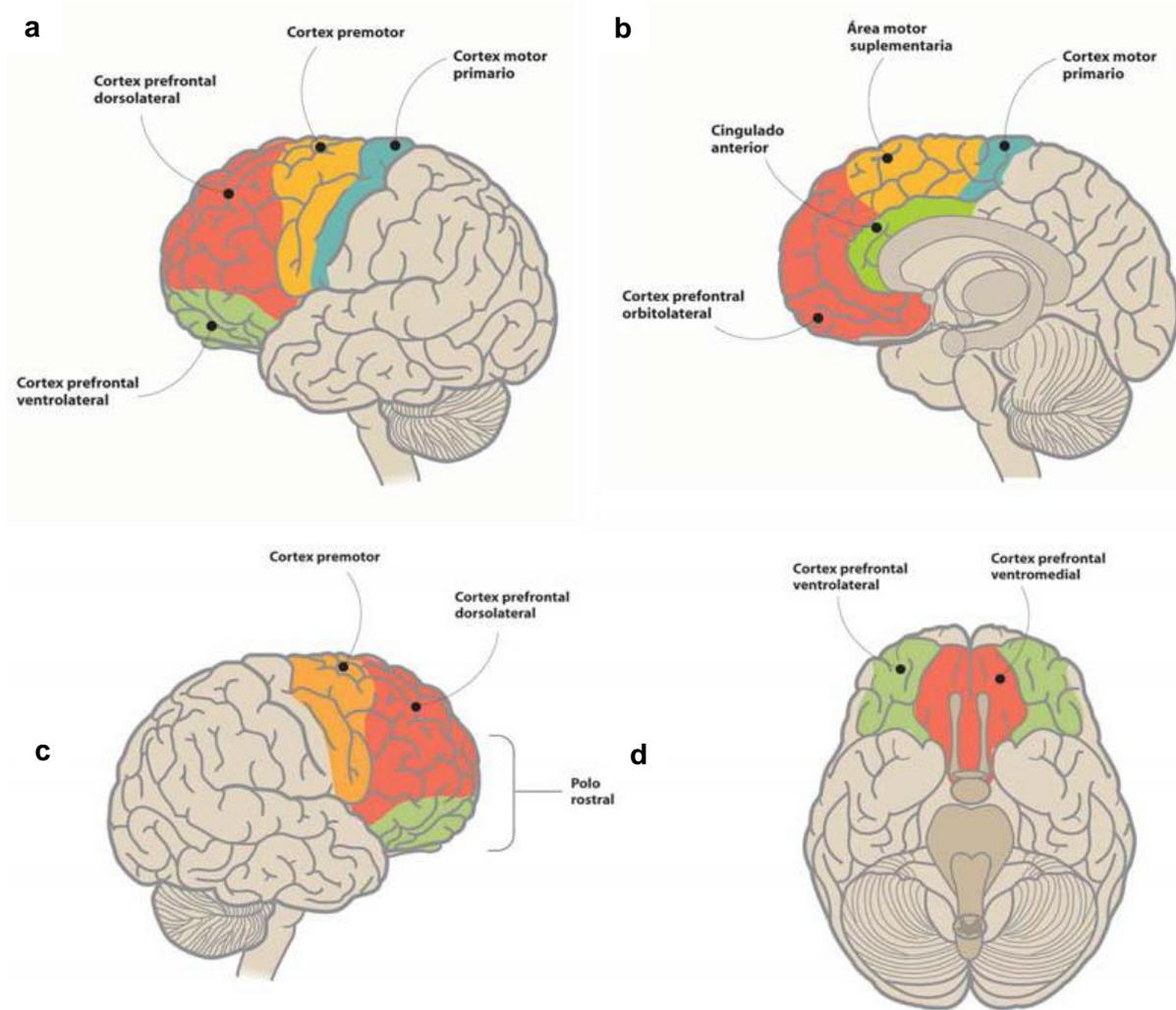
La mayoría de los autores han establecido dividir la corteza prefrontal en tres zonas, cada una de las cuales contribuye en la elaboración de procesos cognitivos de orden superior o las llamadas Funciones Ejecutivas (Fig. 8).

#### **1.- Zona Dorsolateral.**

La corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) es la estructura cerebral más compleja y más desarrollada funcionalmente en los humanos, esta conformada por las áreas 9, 10 y 46 de Brodman, junto a porciones de otras áreas, mantiene conexiones con áreas asociativas parietales, occipitales y temporales (Stuss y Levine, 2002). En particular, el área más desarrollada comprende la región 10 (Öngur, Ferry, Price, 2003), la cual es necesaria para el razonamiento y la planificación, así como para mantener en mente objetivos específicos, mientras se exploran y procesan objetivos secundarios (Koechlin, Basso, Pietrini, Panzer, Grafman, 1999).

Debido a sus conexiones con el sistema límbico y paralímbico, esta interacción implica la forma en que las emociones influyen en la interpretación de la información sensorial (Mesulam, 1986). Las zonas prefrontales dorsolaterales se consideran regiones de asociación supramodal o cognitivas ya que no procesan estímulos sensoriales directos (Fuster, 2002).

Debido a que la CPF DL es la porción más nueva de la corteza prefrontal, está relacionada con los procesos cognitivos más complejos del ser humano (Fuster, 2002), como son las funciones ejecutivas, « más cognitivas ». Una de las funciones principales de esta corteza, es su papel crítico en la organización temporal de las acciones que están dirigidas hacia una meta, ya sea biológica o cognitiva (movimientos somáticos, oculares, conducta emocional, rendimiento intelectual, habla o razonamiento).



**Figura 8.** Subregiones de la corteza prefrontal. **1. (a)** Superficial dorsal lateral del hemisferio izquierdo; **(c)** Superficie dorsal lateral del hemisferio derecho. **2. (b)** Porción medial del lóbulo frontal. **3. (d)** Corteza prefrontal orbitomedial o ventromedial. (Tomado de Tirapu-Ustárrroz y cols., 2008)

Para la secuencia de conductas nuevas y complejas resulta imprescindible la integración temporal de múltiples estímulos separados, acciones y planes de acción, que deben orientarse a la ejecución de tareas dirigidas a un fin, lo que implicaría la activación de las memorias a largo plazo. También esta implicada en la planeación, abstracción, memoria de trabajo, fluidez (diseño y verbal), solución de problemas complejos, flexibilidad mental, generación de hipótesis y estrategias de trabajo, sericación y secuenciación, etc. (Stuss y cols., 2002).

## 2.- Zona Orbitofrontal.

La zona orbitofrontal o ventral incluye las porciones inferiores de las áreas de Brodmann 11, 12, 25, 32 y 47, así como la región más orbital que corresponde a las áreas 13 y 14; estas zonas están implicadas en el procesamiento emocional y en la selección de objetivos (Estévez, 2000). La corteza órbito-frontal (COF) participa en la regulación de las emociones y en las conductas afectivas y sociales, así como en la toma de decisiones basadas en estados afectivos (Damasio, 2006). La actuación de la COF en la toma de decisiones ocurre cuando se presentan situaciones impredecibles, permitiendo marcar o señalar la relevancia de la conducta de cada una de las respuestas disponibles para la situación dada. Se encuentra involucrada en el procesamiento de la información relacionada con la recompensa, permitiendo la detección de cambios en las condiciones de reforzamiento, necesarias para realizar ajustes y/o cambios durante el desarrollo de una acción o conducta (Elliot y cols. 2000). En concreto, las situaciones en las que participa son aquellas que implican recompensas y castigos, esto es, contextos emocionales. Debido en gran parte a que mantiene un estrecha conexión con el sistema límbico (Fuster, 2002), y su porción caudal recibe estrechas conexiones desde la amígdala (Rolls, 1990).

Existen tres divisiones de la corteza orbital, según Miller y Cummings (2007):

1. **Área Medial:** Permite la identificación de olores, sabores y estados fisiológicos.
2. **Área Lateral:** Asociación somatosensorial y visual.
3. **Área Posterior:** Relacionada con estados afectivos.

El sustrato neural del control inhibitorio reside en las áreas mediales y orbitales. El efecto inhibitorio orbitomedial tiene la función de suprimir información interna o externa que pueden interferir en la conducta, el habla o en la cognición. Su función es eliminar estímulos irrelevantes - como impulsos y conductas instintivas, interferencias que no se relacionan con la acción a desarrollar, así como representaciones motoras de las acciones sin relación con la meta actual – para dirigir la atención hacia una determinada acción (Jódar-Vicente, 2004).

## 3.- Zona Frontomedial.

La corteza fronto-medial (CFM), sostiene procesos como inhibición, detección y solución de conflictos, al igual que la regulación y el esfuerzo atencional. También participa en la regulación de la agresión y de los estados motivacionales (Fuster, 2002). El área del cíngulo anterior (áreas de Brodmann 24, 32 y 33) y la porción caudal de la CFM, constituyen la región para-límbica más larga de los lóbulos frontales (Passingham, 1995). La corteza del cíngulo se activa cuando se llevan a cabo tareas de detección de errores, atención dividida,

así como detección y solución de conflictos (Badgaiyan, Posner, 1997) su integridad permite la “curiosidad” (motivación) y su daño provoca apatía y adinamia (Estévez, 2000). La corteza del cíngulo anterior media la iniciación de acciones, la intencionalidad de las respuestas y la focalización de la atención. El área medial de la corteza frontal participa por medio de sus conexiones con la formación reticular en el mantenimiento del tono cortical (Luria, 1986; 2005).

La COF juega un rol importante en los procesos de habituación y aprendizaje, pues permite el mantenimiento de la consistencia temporal durante las respuestas conductuales, así como también de la integración de las respuestas atencionales relacionadas con procesos afectivos. Así, esta área (especialmente el área 24) junto con la corteza orbital (especialmente el área 13), integran influencias inhibitorias y excitatorias, lo que va modulando la consistencia temporal de la habituación de la conducta y la atención (Cohen, 1993). Además, como se especificó, ambas mantienen íntimas conexiones con las estructuras límbicas de la región temporal medial (Carmichael, Price, 1995) y pueden contribuir al proceso de la memoria declarativa (Estévez, 2000).

La porción inferior del área frontomedial está estrechamente relacionada con el control autónomo, las respuestas viscerales, las reacciones motoras y los cambios de la conductancia de la piel ante estímulos afectivos (Öngur y cols., 2003).

Jahansahi y Frith (1998) plantean que la funcionalidad de estas tres áreas de la corteza prefrontal es de forma estratégica:

**Qué hacer:** La corteza orbitofrontal, actúa eliminando o inhibiendo lo que no se debe de hacer.

**Cómo hacerlo:** La corteza dorsolateral, junto al área premotora, median las metas a alcanzar y planifica la acción de acuerdo con la información sensorial procedente de áreas posteriores.

**Cuándo hacerlo:** La corteza prefrontal anterior regula esta función aportando los aspectos motivacionales junto con el área motora suplementaria que mediará la intencionalidad del acto.

### **3.4. Neuropsicología de las Funciones ejecutivas**

El área prefrontal es la responsable de gestionar la identidad de la persona. Gracias a las Funciones Ejecutivas (FE) que albergan la zona prefrontal podemos transformar nuestros pensamientos en decisiones, planes y acciones (Portellano, 2005).

La asociación entre funciones intelectuales superiores y el lóbulo frontal, se conoce hace aproximadamente 2,000 años, tanto en Grecia como en Roma. Sin embargo, no es hasta finales del siglo XVII y principios del XVIII que se confirma el papel de estas regiones en la conducta humana y el control de procesos cognitivos (Duffy, Campbell, 1994). Sin embargo, en las últimas décadas se ha profundizado su estudio a partir de tres aportaciones históricas:

- Gall y Spurzheim, a principios del siglo XIX, proponen la teoría localizacionista, atribuyendo al lóbulo frontal cualidades mentales superiores como curiosidad, idealismo, perfeccionismo, capacidad para imitar, agresividad, medida del tiempo y el sistema de orden.
- En 1863 cuando Paul Broca describe bajo la presencia de casos de “afemia” lesiones en el giro frontal inferior del lado izquierdo (Estévez, 2000).
- La descripción realizada del Dr. Harlow, en 1868, del caso clínico donde relata el caso de Phineas Gage, quién sufrió una herida penetrante en la región orbitofrontal, causada por una barra de hierro, la cual, tras atravesar áreas bilaterales, produjo secuelas muy graves de tipo emocional, sin afectar a funciones sensoriales, vegetativas o motoras, sus lesiones privaron al paciente del control sobre su conducta (Damasio, 2006).

A finales del siglo XIX Jastrowitz Oppenheim, reportó que las lesiones frontales orbitales generan un síndrome de euforia con tendencias a bromas “banales”, jocosas, etcétera, además de pérdida de autocrítica. En el siglo XX, la Primera y Segunda Guerra Mundial, permitieron a Kleist, Goldstein, Denny-Brown, Freeman y Watts, en los años 30, 40 y 50, confirmar que las lesiones frontales (en especial las prefrontales) provocaban alteraciones en la conducta racional activa, en relaciones abstractas, en el pensamiento categorial, así como dificultades para conservar un objetivo, de ser consciente de uno mismo o de pronosticar las consecuencias de nuestros actos (Estévez, 2000).

Así, un sólido cuerpo de conocimiento científico demuestra que los lóbulos frontales están implicados en la ejecución de operaciones cognitivas específicas, tales como la memoria, metacognición, aprendizaje, razonamiento y resolución de problemas (Tirapú-Usárroz, Muñoz-Céspedes, 2005). Por lo que los lóbulos frontales pueden gestionar privilegiadamente “lo que uno es y cómo es” (Goldberg, 2001).

Aunque fue Alexander Luria el que por primera vez se refirió a esta región terciaria del lóbulo frontal como una estructura capaz de controlar las restantes actividades del córtex, el término de Funciones ejecutivas fue acuñado por Lezak (1982; 2004) para referirse a la capacidad del ser humano para formular metas, planificar y ejecutar conductas de un modo eficaz (Portellano, 2005).

En suma, las FE son una función supramodal que organiza la conducta humana permitiendo la resolución de problemas complejos. Las FE incluyen diversos aspectos que se relacionan con los procesos cognitivos y emotivos (Stuss y Benson, 1986):

- Capacidad para seleccionar, planificar, anticipar, modular o inhibir la actividad mental.
- Capacidad para la monitorización de tareas.
- Selección, previsión y anticipación de objetivos.
- Flexibilidad en los procesos cognitivos.
- Fluidez verbal y espacial.
- Control de la atención (modulación, inhibición, selección).
- Formulación de conceptos abstractos y pensamiento conceptual.
- Memoria de trabajo.
- Organización temporal de la conducta.
- Habilidad para anticipar de manera interactiva con otras personas.
- Autoconciencia personal.
- Conciencia ética.

Las FE son responsables directas o indirectas de todas las funciones que realiza el lóbulo frontal, ya que supervisa y coordina las actividades relacionadas con inteligencia, atención, memoria, lenguaje, flexibilidad mental, control motor y regulación de la conducta emocional (Portellano, 2005).

✓ **Inteligencia.**

El área prefrontal se relaciona con los procesos de abstracción, razonamiento, e inteligencia fluida (Portellano, 2005).

✓ **Atención.**

La corteza prefrontal es responsable de la atención sostenida y selectiva, siendo fundamental en los procesos de control voluntario de la atención. A medida que se desarrolla el proceso de mielinización del lóbulo frontal se incrementa la capacidad para seleccionar estímulos relevantes, inhibiendo la atención de otros estímulos del entorno. Como se revisó las áreas dorsolaterales y cinguladas están más implicadas en el control y regulación de la atención. Así mismo, el lóbulo frontal derecho tiene mayor importancia en el control de los procesos atencionales (Portellano, 2005).

✓ **Memoria.**

El lóbulo frontal no es en sí un archivo del material mnémico, aunque interviene en determinados aspectos de la memoria, estando implicado en cuatro modalidades (Portellano, 2005):

- *Memoria contextual o memoria de la fuente.*

Es la capacidad para situar algún dato o evento en el contexto donde se produjo su aprendizaje.

- *Memoria temporal.*

Se define como la capacidad para secuenciar de un modo temporal los distintos acontecimientos de la memoria, facilitando así que podamos recordar los hechos que han sucedido de un modo ordenado.

- *Memoria Prospectiva.*

Es la capacidad para programar acciones que se van a producir en un futuro, como el recordar alguna cita.

✓ **Memoria de trabajo.**

Es una modalidad de memoria a corto plazo, que actúa como un sistema que provee almacenamiento temporal de la información permitiendo el mantenimiento y manipulación de esta. Gracias a la memoria de trabajo se puede realizar simultáneamente dos o más tareas (Portellano, 2005).

✓ **Lenguaje.**

Como se describió previamente, el lóbulo frontal está implicado en el lenguaje expresivo, existiendo una asimetría entre ambos hemisferios, dado que en el lóbulo frontal izquierdo, el área de Broca es la responsable de los aspectos fonológicos del lenguaje oral, así como la expresión escrita, mientras que el área homóloga de Broca en el hemisferio derecho, controla la prosodia del lenguaje expresivo y los gestos con significado emocional (Portellano, 2005).

✓ **Flexibilidad Mental.**

Es la capacidad para adaptar nuestras respuestas a nuevas contingencias o estímulos, generando nuevos patrones de conducta, mientras realizamos una adecuada inhibición de aquellas respuestas que son inadecuadas (Portellano, 2005).

✓ **Control Motor.**

Debido a sus conexiones con las áreas premotoras, la corteza prefrontal es responsable de la toma de decisión de las actividades motoras. Cualquier iniciativa para el desarrollo de las actividades motoras inicia en el área prefrontal (Portellano, 2005).

✓ **Regulación en el procesamiento emocional.**

Dada la cercanía del lóbulo temporal con el lóbulo frontal, este último tiene implicaciones en la regulación y el control de las emociones, puesto que son los que establecen mayores conexiones con el sistema límbico. El área prefrontal está encargada de la regulación de la conducta emocional, adaptándola a las exigencias de cada situación. La zona orbitaria, como zona de paso entre las áreas límbicas y la corteza prefrontal, está fuertemente implicada en el control de los impulsos y la regulación de las emociones (Portellano, 2005).

### **3.4.1. Modelos Neuropsicológicos.**

#### **3.4.1.1. Memoria de Trabajo**

La Memoria de Trabajo o Memoria Operativa, se define como un sistema que mantiene y manipula la información de manera temporal, por lo que interviene en importantes procesos cognitivos como la comprensión del lenguaje, la lectura, el razonamiento, entre otros (Baddeley, Hitch, 1994). La memoria de trabajo tiene cuatro subcomponentes:

- **Bucle fonológico:** Incluye un almacén fonológico a corto plazo asistido por un proceso de control basado en el repaso articulatorio. Es un sistema de almacenamiento provisional que le permite utilizar el sistema subvocal hasta que el cerebro procese la información. Por lo tanto el bucle fonológico es relevante para el almacenamiento transitorio del material verbal y para mantener el habla interna que está implicada en la memoria a corto plazo.
- **Agenda visuoespacial:** Es un sistema cuyo cometido fundamental es crear, mantener y manipular imágenes visuoespaciales, opera de forma similar al bucle fonológico y se alimentaría directamente de la percepción visual o indirectamente mediante la generación de una imagen visual.
- **Buffer episódico:** En este la información fonológica y visual se combina de algún modo, e integra además la información que proviene de la memoria a largo plazo, de modo que se crea una representación multimodal y temporal de la situación actual.
- **Sistema Ejecutivo central (SEC):** Explica la realización de procesos mentales complejos, como el modo en que la información se combina en el cerebro y cómo se seleccionan y operan estrategias para resolver una determinada situación. De acuerdo con Baddeley, el ejecutivo central funciona más como un sistema atencional operativo para trabajar con contenidos de la memoria, que como un almacén de información, a través del cual se llevan a cabo tareas cognitivas en las que interviene la Memoria de Trabajo. En este sentido el autor opta por recurrir al concepto de Sistema Atencional Supervisor (SAS) de Norman y Shallice, para intentar explicar este sistema.

#### 3.4.1.2. Sistema Atencional Supervisor

Norman y Shallice (1991), proponen un modelo teórico de la atención en el contexto de la acción, en el que el comportamiento humano se mediatiza por ciertos esquemas mentales que especifican las entradas o inputs externos y la subsiguiente acción o respuesta. Los autores distinguen entre procesamiento automático y controlado, o entre aquellas conductas involuntarias y las que requieren de un control consciente, en las que están implicadas: la planeación, la toma de decisiones, búsqueda de solución ante una situación novedosa.

Este modelo se compone de cuatro elementos, los dos últimos son mecanismos adaptativos:

**Unidades Cognitivas:** Son funciones asociadas con la corteza posterior y sistemas anatómicos específicos.

**Esquemas:** Son conductas rutinarias y automáticas producto del aprendizaje y de la práctica dirigidas a un fin. Estos esquemas pueden encontrarse en tres estados posibles: desactivados, activados o seleccionados. El esquema seleccionado determina el tipo de acción que se lleva a cabo y se encuentra determinado por el grado de activación presente en un momento dado.

**Dirimidor de Conflictos:** Evalúa la importancia relativa de distintas acciones y ajusta el comportamiento rutinario con arreglo a estas, es decir, este sistema básico puede realizar acciones de rutina complejas. Mediante un sistema de inhibición recíproca, la acción más activada “gana”: se lleva a cabo, mientras que el resto se suprime temporalmente. Este sistema sólo es capaz de desencadenarse en presencia de un estímulo ambiental, en ausencia de este, el sistema se mantendrá inactivo o perseverará.

**Sistema Atencional Supervisor (SAS):** Es un mecanismo que modula, desde un nivel superior, al dirimidor de conflictos. Se activa ante tareas novedosas para las que no se tiene una solución conocida, hay que planificar y tomar decisiones o es preciso inhibir una respuesta habitual. Este sistema puede impedir una conducta perseverante, suprimir las respuestas a los estímulos y generar acciones nuevas en situaciones. En suma el SAS se activa cuando una situación se reconoce como no rutinaria, por lo que se precisa poner en acción procesos ejecutivos de anticipación, selección de objetivos, planificación y monitorización. En cada uno de estos procesos actuaría la memoria de trabajo y en particular el SAS. Por lo tanto el SEC o SAS no contiene información, por lo que es inapropiada la denominación de este término con memoria. El SAS trabaja con la información, su cometido fundamental se centra en seis procesos interrelacionados, pero pueden diferenciarse:

- Codificación/Mantenimiento de información cuando se saturan los sistemas esclavos (bucle y agenda).
- Mantenimiento/actualización como capacidad del SEC/SAS para actualizar y mantener la información.
- Mantenimiento y manipulación de la información.
- Ejecución dual entendida como la capacidad para trabajar con bucle y agenda simultáneamente.
- Inhibición como capacidad para inhibir estímulos irrelevantes del tipo paradigma Stroop.
- Alternancia cognitiva que incluye procesos de mantenimiento, inhibición, y actualización de sets o criterios cognitivos.

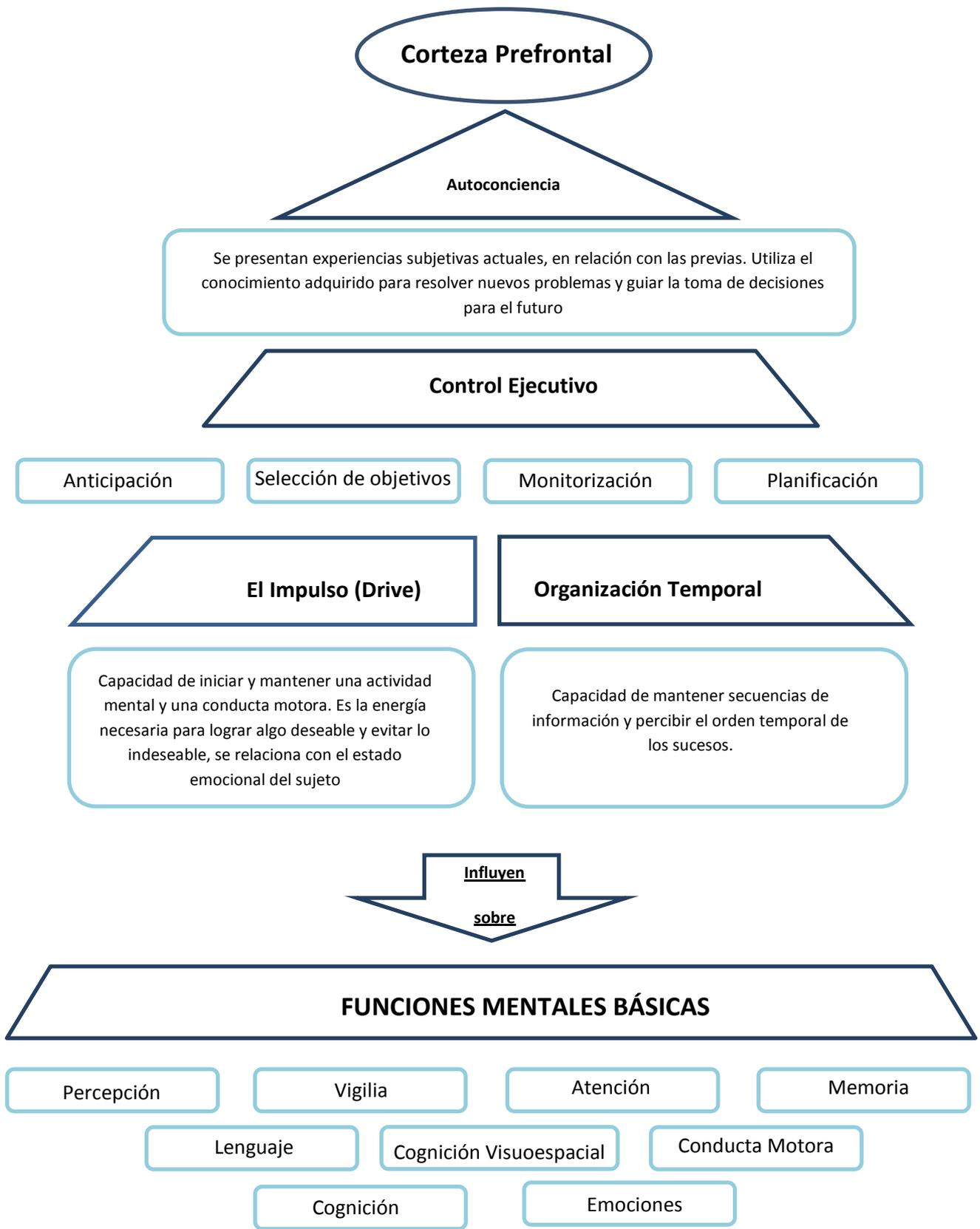
Recientemente los autores han indicado que el SAS no es una entidad única, sino en la cual participan al menos ocho procesos diferentes, como la memoria de trabajo, la monitorización, el rechazo de esquemas inapropiados, generación espontánea de esquemas, procesos alternativos, establecimiento de metas, recuperación de la información de la memoria episódica y el marcador para la realización de intenciones demoradas (Shallice, Burgess, 1991).

### **3.4.1.3. El Modelo Jerárquico.**

Stuss y Benson (1984) proponen un modelo jerárquico de las funciones ejecutivas. Según este modelo, la corteza prefrontal realiza un control supramodal sobre las funciones cognitivas básicas localizadas en estructuras basales o retrorrolándicas. Este control lo llevaría a cabo a través de las FE, que a su vez, también se distribuirían de manera jerárquica, aunque con una relación interactiva entre ellas (Fig. 9). En el vértice de la pirámide se encuentra la autoconciencia o autoanálisis, mediante el cual se representan las experiencias subjetivas actuales en relación con las previas; controla la propia actividad mental y utiliza el conocimiento adquirido para resolver nuevos problemas y guiar la toma de decisiones para el futuro. En el segundo nivel se encuentran las funciones que realizan el control ejecutivo o cognitivo del resto de funciones mentales. El tercer nivel corresponde de actualización de información nueva, así como a la motivación del sujeto para responder a esta. Finalmente en el cuarto nivel se encuentran las funciones básicas o correspondientes a zonas cerebrales posteriores (Stuss, 1992).

Stuss redefine su modelo, considerando que el componente más básico correspondiente al sistema sensorial y perceptual mantendrá respuestas simples o complejas, pero siempre conductas sobreaprendidas, automáticas y rápidas, en estos procesos no participa la conciencia, son también llamados implícitos, generalmente son comportamientos de la vida cotidiana (Stuss, 1992).

El control ejecutivo o funciones ejecutivas de control se han dividido conceptualmente en subfunciones específicas tales como la anticipación, selección de objetivos y elaboración de planes. Este sistema se activaría ante situaciones novedosas, por lo que carece de acceso a respuestas rutinarias



**Figura 9.** Esquema de Stuss y Benson.

Estas conductas, que en un inicio necesitan de control y deliberación, pasan posteriormente a subsistemas donde pueden controlarse de forma automática (Stuss, 1992).

Por otro lado la autoconciencia, estaría relacionada con la capacidad de ser consciente de uno mismo y la capacidad de reflejar en pensamientos y conductas patrones individuales y propios del yo. Esta depende de los sistemas sensorial-perceptual y el control ejecutivo (Stuss, 1992).

### **3.5. Evaluación de Funciones Ejecutivas.**

Para la evaluación de estas funciones se han propuesto varias pruebas de “lápiz y papel” en las cuales se valoran diversos procesos funcionales como la memoria de trabajo, en donde existen tareas para evaluar el bucle fonológico y la agenda visuoespacial; el sistema ejecutivo central de Baddeley (2001) o Sistema Atencional Supervisor de Norman y Shallice (1991) que implican evaluaciones de las principales regiones de la corteza prefrontal, con tareas de codificación, mantenimiento y actualización de la información, así como la capacidad para inhibir estímulos no relevantes. Evaluando asimismo procesos de planificación y resolución de problemas. Las más comúnmente utilizadas son las que se muestran en la Tabla 3.

### **3.6. Funciones Ejecutivas y Esclerosis Múltiple.**

Las alteraciones en tareas que requieren el funcionamiento ejecutivo, en pacientes con EM, ha sido poco estudiada hasta el momento. De acuerdo con los estudios que se han realizado los pacientes con EM presentan más compromiso prefrontal que los grupos sin dicha enfermedad.

Según algunos autores, las alteraciones cognitivas del lóbulo frontal en la EM se encuentran íntimamente relacionadas con el grado de carga lesional en la sustancia blanca prefrontal (Foong, Rozewicz, Quaghebeur, Davie, Kartsounis, 1997). Se ha descrito que los pacientes con EM muestran niveles inferiores en las tareas de resolución de problemas y razonamiento abstracto, como por ejemplo, en la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST) (Beatty, Paul, Wibanks, Hames, Blanco, Goodkin, 1995). En cuanto a las tareas de clasificación, estos pacientes también realizan un número excesivo de respuestas perseverantes (Rao, 1991). Se han observado también dificultades en el uso de estrategias para la resolución de tareas o durante su planificación, como la torre de Hanoi y torre de Londres (Arnett y cols., 1994, Foong, 1997), así como déficits en memoria de trabajo verbal y espacial (Pelosi y cols., 2002; Foong, 1997). Se observa también una pérdida del control inhibitorio, con reacciones inmediatas e incluso inadecuadas a estímulos externos. Este hecho puede propiciar agresividad verbal, con importantes consecuencias en las relaciones afectivas y sociales

PROCESO	FUNCION	PRUEBA	DESCRIPCION
<b>Memoria de trabajo (MT)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Bucle fonológico.</i></li> </ul>	Dígitos Directos.	Se trata de mencionar una serie de números, y la persona evaluada tiene que repetir la secuencia de números en el mismo orden que se le presentó.
	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Agenda Visuoespacial.</i></li> </ul>	Localización espacial.	Se presenta un tablero con 10 cubos, y se da la instrucción de tocar los cubos en el mismo orden que lo hizo el evaluador.
<b>Sistema Ejecutivo Central. (SEC) o Sistema Atencional Supervisor. (SAS).</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Codificación/Mantenimiento de información cuando se saturan los sistemas esclavos (bucle y agenda).</i></li> </ul>	Paradigma de Sternberg.	Consiste en presentar la paciente un set de entre 3 y 9 estímulos como letras, durante 5-10 seg. y posteriormente se le van mostrando estímulos para reconozca aquéllos que se le presentaron anteriormente.
	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Mantenimiento/actualización como capacidad del SEC/SAS para actualizar y mantener la información.</i></li> </ul>	Paradigma n-back	Consiste en reconocer si un estímulo, como una letra se ha presentado con anterioridad.
		Letras y números	Consiste en que el examinador nombra una serie de números y letras y el sujeto debe ordenarlos nombrando primero los números en orden creciente y después las letras en orden alfabético.
	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Mantenimiento y Manipulación de la información.</i></li> </ul>	Paradigma de Stroop.	Se divide en tres secciones, 1. El paciente debe leer una lista de palabras con el nombre de cuatro colores escritos en tinta negra. 2. Tiene que leer una lista de colores. 3. Se presenta una lista de palabras con el nombre de un color escrito en tinta de un color diferente.
	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Inhibición : Capacidad de inhibir estímulos irrelevantes.</i></li> </ul>	Paradigma go-no-go.	Son tareas de inhibición motora. Cuando al paciente se le enseña un dedo él debe enseñar dos dedos, pero cuando se presenta un dedo el paciente no debe enseñar ningún dedo.
	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Alternancia Cognitiva : Incluye procesos de mantenimiento, inhibición y actualización</i></li> </ul>	Test de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST).	Consiste en la clasificación de una serie de 64 cartas, atendiendo a tres criterios : color, (rojo, azul, verde, amarillo), forma (triángulo, cruz, círculo y estrella) y número de figuras dibujadas en cada carta (de 1 a 4). El paciente debe categorizar primero el color, después la forma y por último los números. Él mismo debe adivinar las reglas del juego.
<b>Planificación o resolución de problemas. MT y SAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Capacidad de resolver tareas así como la anticipación.</i></li> </ul>	Torre de Hanoi	Consiste de 4 discos de tamaño decreciente que están apilados en una posición A de una mesa con tres posibles A, B y C. El objetivo es desplazar todos los discos de la posición A a la C en el mismo orden empleando el menor número de movimientos.

Tabla 3. Pruebas de evaluación en Funciones Ejecutivas (Tomado de Tirapu-Ustárrroz y cols., 2005).

(García-Moreno, Duque, Izquierdo, 2001). Se considera incluso una relación etiológica entre las lesiones frontales, el deterioro de ciertas funciones ejecutivas y los cambios conductuales y afectivos (euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad, etc.) que presentan algunos pacientes (Goverover, Chiaravalloti, De Luca, 2005).

De acuerdo con varios autores (Litvan, Grafman, Vendrell, Martinez, Junque, Vendrell, 1988; Rao y cols., 1991; Beatty y cols., 1993; Zakzanis, 2000) las alteraciones cognitivas más afectadas en los pacientes con EMSP, son las FE, considerándolo incluso como un elemento característico de los cursos secundarios progresivos.

En un estudio realizado por Andreu-Catalá (2008) realizado en una muestra de 42 pacientes con EM secundaria progresiva se encontró que el 75% manifestaban un grave deterioro cognitivo, principalmente en atención-concentración, fluidez verbal, memoria de trabajo, razonamiento abstracto, así como en la velocidad para la adquisición y procesamiento de nueva información. Algunos autores consideran que estos tres últimos aspectos relacionados con el funcionamiento ejecutivo, sirven como diferenciales en las formas progresivas de la enfermedad (Zakzanis, 2000; Piras, Magnano, Canu, Paulus, Satta, Soddu, A. y cols., 2003).

Partiendo de estos conceptos, el presente trabajo va encaminado a detectar este tipo de alteraciones en las FE, bajo la implementación de tareas relacionadas a estos procesos, específicamente en pacientes con un curso secundario progresivo.

Para concluir con la exploración de las FE, es preciso considerar a Damasio (2006) que propone otro modelo neuropsicológico sobre estas, llamado Marcador Somático, en el que explica la intervención de las emociones en procesos relacionados con las FE como lo son el razonamiento y la toma de decisiones. Por otro lado Zelazo (2003), también incluye a las emociones como parte de las FE, argumentando que hay dos tipos de procesos ejecutivos. Aquellos aspectos ejecutivos puramente cognitivos (*cool executive functions*) como los descritos previamente a lo largo de este capítulo y los aspectos ejecutivos de carácter emocional y motivacional (*hot executive functions*), relacionados con el sistema afectivo ventral. En el que la COF juega un papel importante en el procesamiento emocional, como parte de una red neuronal de autorregulación conductual. Ambas teorías serán revisadas con más detalle en el siguiente capítulo.

## CAPÍTULO 4

# Procesamiento Emocional

Zelazo (2003) a partir de los hallazgos obtenidos en sus estudios sobre el desarrollo de las funciones ejecutivas y la maduración de la corteza prefrontal, propone que de igual manera, el procesamiento emocional o aspectos ejecutivos de carácter emocional y motivacional están inmersos en estas áreas, específicamente en las regiones orbitofrontales. Llamando a estos procesos *hot executive functions*.

### **4.1 Hipótesis del marcador somático.**

Por otro lado, Antonio Damasio (2006) trata de explicar el papel de las emociones en el razonamiento y la toma de decisiones (relacionados con las FE) mediante su Hipótesis del Marcador Somático (MS). De acuerdo con esta teoría, cuando nos encontramos ante una situación que requiere de una decisión, teniendo conocimiento previo sobre esta, el MS forzará la atención hacia las consecuencias, es decir, a las que puede conducir una acción determinada, funcionando como una señal de alarma automática ante lo inadecuado de algunas decisiones. Esta señal, básicamente emocional, puede llevarnos a rechazar inmediatamente el curso de la acción, con lo que nos guiará hacia otras alternativas. Considerando que las emociones se relacionan con el cuerpo, y que éstas permiten establecer opciones en la toma de decisiones mediante las FE, parece ser asequible su denominación de MS, ya que resultan fundamentales a la hora de tomar decisiones y resaltan unas opciones sobre otras.

Esta teoría fue desarrollada a partir de las observaciones realizadas por el autor, en pacientes con daño cerebral adquirido en la corteza prefrontal ventromedial, quienes mantenían una adecuada ejecución en las valoraciones neuropsicológicas, empero, parecía que tenían afectada su capacidad para expresar emociones. Damasio asume que si un sujeto con un perfil cognitivo conservado presenta dificultades en la toma de decisiones, el problema quizá no solamente implica al procesamiento de la información, sino que deben existir otros aspectos o factores que inciden en el problema.

Por lo tanto, se puede determinar, que algunas lesiones que afectan a la corteza prefrontal se asocian de manera consistente con alteraciones en el razonamiento-toma de decisiones y con la emoción-sentimiento; cuando el deterioro en razonamiento-toma de decisiones y en la emoción-sentimiento destaca sobre un perfil neuropsicológico conservado, el dominio personal y social es el más afectado. A partir de ello, puede llegar a concluirse que ambos campos de conocimiento se encuentren representados en diferentes sectores de la corteza

prefrontal, perteneciendo así al sector ventromedial, el funcionamiento biorregulador y social que va a influir sobre la atención y memoria operativa en el sector dorsolateral (Damasio, 2006).

Así, esta hipótesis propone que los acontecimientos que tienen un significado para el individuo y provocan un estado somático, evaluado como positivo o negativo - de acuerdo con las preferencias de éste - motivará por ende el funcionamiento de procesos cognitivos como la atención y memoria de manera continua (Tirapu-Ustárrroz y cols., 2002).

Conociendo ya los modelos de Zelazo (2003) y Damasio (2006) referentes a la implicación dual de la corteza prefrontal en el procesamiento cognitivo y emocional, y de acuerdo con los objetivos del presente trabajo, se cree pertinente indagar más a profundidad sobre algunas funciones precedentes que se encuentran relacionadas con el procesamiento emocional, dando cuenta finalmente de como las zonas de mayor especialización cerebral, como son las áreas prefrontales se encuentran involucradas invariablemente en este proceso y que al dañarse, como sucede en la EM, pueden manifestar diversos déficits emocionales, como por ejemplo fallas en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales.

## **4.2. ¿Qué es una emoción?**

De acuerdo con algunas definiciones, una emoción es un estado interno que da cuenta de episodios y cambios coordinados en algunos componentes, fisiológicos y neuropsicológicos, que generan determinadas expresiones motoras y/o conductuales, en respuesta a situaciones externas o internas que mantengan un grado de significancia para el organismo (Damasio, 2006).

Las repuestas fisiológicas aluden a los cambios somáticos, viscerales y endocrinos. Lo aspectos neuropsicológicos constituyen la interpretación cognitiva, que los seres humanos pueden referir a partir de una gran variedad de estados fisiológicos que dicen sentir o experimentar, es decir, lo que comúnmente conocemos como sentimientos (Damasio, 2006). Empero, es importante tener en cuenta la distinción entre emoción y sentimiento, de acuerdo con Damasio (2006), la reacción emocional son las respuestas fisiológicas del organismo ante ciertas situaciones externas o internas y los sentimientos de la emoción, son la representación cognitiva o traducción de las respuestas fisiológicas a pensamientos internos o manifiestos, de manera subjetiva. Por otra parte los componentes conductuales

se manifiestan a través de expresiones faciales, y corporales, congénitas y aprendidas socialmente.

De acuerdo con Plutchik (1987) el ser humano experimenta ocho emociones básicas agrupadas en cuatro pares de opuestos: 1) alegría/tristeza; 2) afecto/asco; 3) enfado/miedo; 4) curiosidad/sorpresa. Según el autor todas las demás emociones derivan de combinaciones de esta disposición esencial. Sin embargo algunas investigaciones discrepan en este sentido. Una herramienta elemental en el estudio de emociones, son las expresiones faciales. Los estudios de Paul Ekman (1980, 1993) han permitido conocer mucho mejor las propiedades de las expresiones faciales, describiendo de manera objetiva estas expresiones en distintas culturas. Según este autor hay expresiones características del enojo, el miedo, el asco, la sorpresa, la alegría y la tristeza (Fig. 10).



**Figura 10.** Emociones básicas, propuestas por Paul Ekman. Arriba, de izquierda a derecha: enojo, miedo, asco. Abajo, de izquierda a derecha: sorpresa, alegría y tristeza (Tomado de <http://psicologia.kuriososblogs.com/2010/10/12kinesica-o-estudio-de-las-expresiones/>).

Las expresiones faciales de estas emociones se interpretan de manera similar en muchas culturas sin que medie ninguna preparación explícita (Ekman, 1993).

Como se ha descrito, las respuestas conductuales del procesamiento emocional implican una gran variedad de manifestaciones corporales, sin embargo es difícil puntualizar de manera asertiva en cada una de ellas. En lo que concierne a este trabajo, su análisis es dirigido específicamente al reconocimiento emocional en expresiones faciales, considerándose para ello cinco emociones básicas – alegría, tristeza, enojo, miedo y neutro – las cuales son evaluadas por pacientes con EM en un curso progresivo.

El reconocimiento emocional de expresiones faciales es importante para conocer las intenciones de otros hacia con nosotros. Considerándose esta habilidad como una clave cotidiana para entender información relevante de nuestro entorno social (Brothers, 1990). Estudios de imagen o investigaciones realizadas en pacientes con lesiones cerebrales, han puesto de manifiesto áreas anatomofuncionales implicadas en el reconocimiento de expresiones faciales.

#### **4.3. Estructuras cerebrales relacionadas con el reconocimiento de expresiones faciales emocionales.**

El reconocimiento de emociones básicas en las expresiones faciales consiste de diferentes procesos, en los que se ven inmersas diferentes estructuras cerebrales, que involucran percepción de los estímulos – identificación de una configuración geométrica del rostro de una persona, diferenciándolo de otros estímulos – permitiendo posteriormente un reconocimiento de éstos, para lo cual se requiere conocer alguna palabra asociada al estímulo, implicando así, a la memoria. La memoria permite mantener la información sobre las características perceptuales de la imagen visual y compararlas con otra imagen subsecuente, distinguiendo así diferentes rostros que son presentados en diferentes momentos. En el caso del reconocimiento de expresiones faciales emocionales se requiere una información adicional al respecto, entre la expresión y algunos otros estímulos en los que la expresión ha sido asociada directa o indirectamente, como saber dónde hemos visto ese tipo de expresión, qué nos dice sobre la persona que la está expresando, cómo nos debemos sentir en respuesta al rostro que estamos observado, entre otros aspectos. Ninguno de estos elementos pueden derivarse de las características perceptuales del rostro únicamente (Adolphs, 2002).

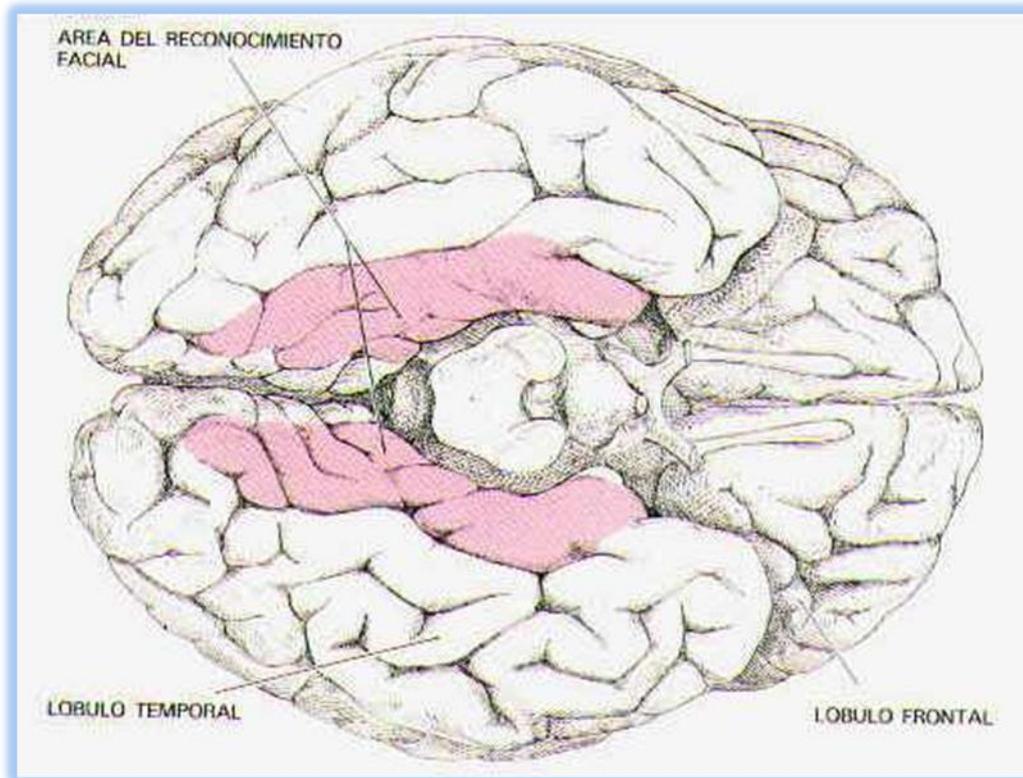
Así, para poder dar un significado emocional al rostro que se está observando, las propiedades perceptuales se vinculan con varias zonas implicadas en procesos cognitivos, como la memoria, el lenguaje, entre otros. Permitiendo ampliar el conocimiento que se tiene sobre el estímulo visto, por ejemplo tristeza; el cual se analiza desde el concepto que el individuo tiene de la palabra “tristeza”, hasta la percepción de la respuesta emocional experimentada previamente al sentir tristeza o la representación facial que se requiere para producir esa expresión (Adolphs, 2002).

Por lo tanto un gran número de estructuras cerebrales participan en el reconocimiento de emociones manifiestas en los rostros: la corteza occipitotemporal derecha, la amígdala, la corteza orbitofrontal bilateral, el opérculo frontal izquierdo, los ganglios basales y la corteza parietal derecha, la ínsula, entre otros (Adolphs, 2002). Puntualizando que una de estas áreas participan en este procesamiento emocional en diferentes tiempos, como se verá a continuación.

#### **4.3.1 Corteza Occipito-Temporal.**

Las cortezas de la región occipital y temporal posterior juegan un papel crítico en el procesamiento perceptual de estímulos relevantes social y emocionalmente. Varios estudios han defendido que el área lateral del giro occipital inferior, llamado giro fusiforme, y el giro temporal superior son de gran importancia en el procesamiento facial (Allison, Puce, McCarthy, 2000; Adolphs, 2002; Kanwisher, Yovel, 2006; Lotze, Reimold, Heymans, Laihinen, Patt, Halsband, 2008). La corteza relacionada con el giro fusiforme mantiene una mayor activación al observar rostros en relación a otros objetos o rostros sobrepuestos, y ha sido denominado “área fusiforme facial” (Fig. 11).

Parece ser que el giro fusiforme está involucrado principalmente en la representación de características estáticas de los rostros, contribuyendo así a la codificación de la identidad del rostro, mientras que el giro temporal superior está especialmente inmerso en la representación dinámica de los rostros, codificando las expresiones faciales y la dirección de la mirada (Haxby, Hoffman, Gobbini, 2000; Kanwisher, 2006). Mientras que la región temporal anterior está involucrada en la recolección biográfica de la información, referente a la expresión emocional observada.



**Figura 11.** Superficie cerebral basal, que muestra de color rosa el área fusiforme facial (Tomado de <http://neurologia.rediris.es/congreso-1/conferencias/neuropsicologia-2-2.html>).

Algunos estudios electrofisiológicos con potenciales relacionados a eventos (PRE) indican que el estímulo de un rostro puede categorizarse como tal en áreas extraestriadas en los primeros 100 ms inmediatamente después de la presentación de éste, mucho más rápido que al categorizar objetos o palabras, en los cuales su latencia se encuentra alrededor de los 200 ms. Además cuando los estímulos son colocados en escenas naturales, los rostros son detectados 10 ms más rápido que los animales (Liu, Harris, Kanwisher, 2002; Pegna, Khateb, Michel, Landis, 2004; Rousselet, Macé, Fabre-Thorpe, 2003).

La detección de información aún más específica del rostro, parece requerir como mínimo de 70 ms más. Liu y cols. (2002) encontraron que la activación del área occipitotemporal, es alrededor de los 170 ms después de observar el estímulo de un rostro, categorizando el género y la emoción. Así mismo, algunos estudios indican una ruta perceptual aún más inespecífica, paralela a las implicadas en la codificación de los rostros, que desemboca en la línea media de la corteza occipital, en la que su activación se desencadena en un menor tiempo, aproximadamente entre los 80 y 110 ms (Pizzagalli, Regard, Lehmann, 1999; Halgren, Raji, Marinkovic, Jousmaki, Hari, 2000). En suma, aunque el proceso para distinguir los rostros de los objetos toma 120 ms, el tiempo necesario para distinguir

diferentes expresiones emocionales aparece aproximadamente a los 170 ms. Sugiriendo algunos autores que quizá este retraso se deba a la modulación ejercida por zonas como la amígdala o la corteza orbitofrontal (Adolphs, 2002).

#### **4.3.2. Amígdala.**

Los mecanismos por los cuales actúa la amígdala, hacen referencia a dos tipos de entrada: 1) Una ruta subcortical a través del colículo superior y el núcleo pulvinar del tálamo y 2) otra vía cortical a través de la corteza visual. La primer ruta se ha propuesto para la detección casi inmediata de situaciones amenazantes o ante expresiones faciales de miedo (LeDoux, 2000). Las respuestas electrofisiológicas de la amígdala ante rostros, es de alrededor de los 120 ms (Halgren, Baudena, Heit, Clarke, Marinkovic, 1994) y probablemente muestre una mayor especificidad de la emoción a los 150 ms (Liu, Ioannides, Streit, 1999). Se ha descrito que la amígdala está involucrada principalmente en el procesamiento de estímulos de amenaza o peligro (LeDoux, 2000), desencadenando respuestas cognitivas que ayuden a alejarse o resolver este tipo de situaciones. Parece ser que la activación de la amígdala depende únicamente de procesos pasivos e implícitos de la emoción, es decir, de entradas directamente perceptuales de expresiones faciales de miedo, sin embargo al requerir el individuo especificar o etiquetar determinada expresión emocional, la activación de la amígdala disminuye, estando modulada por la corteza frontal (LeDoux, 2000).

Otras investigaciones con estudios de imagen han reportado la activación de la amígdala izquierda cuando a los sujetos se les muestra expresiones faciales emocionales, considerándose que quizá es la amígdala derecha la que procesa de manera implícita o a nivel perceptual únicamente, las emociones de miedo o amenaza (Morris, Oehman, Dolan, 1998).

#### **4.3.3. Corteza orbitofrontal.**

Esta estructura es clave en el procesamiento emocional y tiene conexiones estrechas con la amígdala. Así mismo, las cortezas prefrontales (CPF) y temporales han mostrado tener conexiones reciprocas, necesarias para el procesamiento visual de los estímulos y su conocimiento previo acerca de estos (Tomita, Ohbayashi, Nakahara, Hasegawa, Miyashita, 1999). Recientes estudios han descrito que la CPF responde rápidamente a rostros o expresiones faciales (Kawasaki, Adolphs, Kaufman, Damasio, Damasio, 2001) regulando la respuesta de la amígdala ante el contexto o situaciones sociales, modulando una gran variedad de emociones básicas (Jackson, Moghaddam, 2001). Por lo tanto la CPF y en particular la corteza orbitofrontal (COF), se han vinculado con la regulación de relaciones interpersonales, conductas sociales y morales, limitando respuestas agresivas (Damasio,

2006). En contextos experimentales se ha observado en estudios de imagen que actividad de la amígdala ante expresiones faciales emocionales tiende a reducir ante demandas o tareas cognitivas, implicadas en la CPF (Hariri, Bookheimer, Mazziotta, 2000).

Varios estudios han relacionado los déficits en el reconocimiento facial de emociones con la CPF, puntualizando que los sectores ventral y medial de la CPF, regulan la emoción en conjunto con funciones autónomas, debido a sus conexiones directas con la amígdala y otras estructuras (Adolphs, 2002).

En un estudio realizado por Hornak, Rolls, y Wade, (1996), en pacientes con daño unilateral y bilateral en la corteza medial y lateral, se les presentó diferentes rostros con distintas expresiones faciales. Encontrando que los pacientes con daño unilateral derecho, presentaban una mayor alteración asociada con el reconocimiento emocional. También constataron que la experiencia somática ante ciertas emociones, sobre todo miedo, disminuía considerablemente a partir de su lesión. Considerando que la COF quizá esté participando tanto en la experiencia somática como en el reconocimiento de la emoción, probablemente esté más relacionada con esta última, es decir, da un sentido cognitivo a lo que se está experimentando (Adolphs, 2002). Esto último se ha observado en pacientes con lesiones en la COF (Damasio, 2006).

Los estudios de imagen revelan una considerable activación de la COF ante múltiples expresiones faciales, sobre todo para la expresión emocional de enojo (George, Ketter, Gill, Haxby, Ungerleider, Herscovitch, Post, 1993). Así mismo, un estudio con PET encontró un incremento de activación en la COF y el cíngulo anterior, al presenciar, algunos sujetos, rostros con expresiones emocionales de enojo (Blair, Morris, Frith, Perret, Dolatt, 1999). Las evidencias concuerdan que la COF y el cíngulo anterior están involucrados en el procesamiento de expresiones faciales emocionales de miedo y enojo. Puesto que estas dos emociones implican una importante activación autónoma, la participación de la COF es fundamental para la modulación de estas respuestas (Blair y cols. 1999).

Hasta ahora son claras las evidencias de que la CPF juega un papel importante en el procesamiento de expresiones faciales emocionales. Gran parte de la literatura ha descrito el trabajo realizado, principalmente por las áreas mediales y ventrales ante las emociones de miedo y enojo, predominantemente en el hemisferio derecho (Adolphs, 2002).

#### **4.3.4. Corteza parietal derecha.**

La mayoría de la literatura hace referencia a que el hemisferio del lado derecho está encargado preferentemente del procesamiento emocional. Se ha descrito una relación entre los déficits en el reconocimiento de expresiones faciales y el daño a la corteza parietal

derecha y la corteza occipital medial (Adolphs, Damasio, Tranel, Damasio, 1996). Algunos estudios han encontrado una fuerte correlación entre fallas en el reconocimiento de emociones negativas, especialmente miedo, y el daño en la corteza occipital ventral derecha, así como en la corteza parietal ventral y lateral, sobre todo en el giro supramarginal y el giro temporal superior (Adolphs, 2002). En un estudio realizado por Ralph Adolphs (2002) se encontró que las lesiones en la corteza parietal ventral derecha están significativamente correlacionadas con alteraciones en el reconocimiento emocional. De acuerdo con el autor, las lesiones deben ubicarse en áreas anteriores, con poco deterioro insular y del giro supramarginal anterior.

Dada la asociación significativa entre lesiones en la corteza somatosensorial y el reconocimiento de expresiones faciales encontrada en el estudio de Adolphs (2002) quizá se podría predecir que la sensación somática y el reconocimiento de la emoción mantienen una correlación. De hecho, en el mismo estudio detectaron que el grado de afectación que presentaban los pacientes en su percepción emocional estaba correlacionado con el grado de errores presentados en el reconocimiento emocional de expresiones faciales, sin embargo esto sólo ocurría en sujetos que presentaban daño en la corteza parietal derecha, no así, en los que la presentaban lesión izquierda.

De acuerdo con el autor las regiones somatosensoriales intervienen en: 1) la valoración de la intensidad de la emoción; 2) empatar el rostro emocional con su denominación lexical; 3) clasificar los rostros dentro de una determinada categoría emocional. Así mismo estas tres tareas requieren la participación de otras regiones, como es el caso del opérculo frontal izquierdo, implicado en la denominación lexical de la emoción, así como la corteza temporal derecha. La clasificación de los rostros, depende principalmente de regiones somatosensoriales del hemisferio derecho, como es el caso de la ínsula, la cual al verse dañada, también puede ocasionar alteraciones en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales (Adolphs, 2002).

#### **4.3.5. Corteza insular.**

A partir de los hallazgos obtenidos en la implicación que tienen las cortezas somatosensoriales primarias y secundarias en el reconocimiento de expresiones faciales en virtud de su habilidad para construir una imagen somatosensorial del estado corporal y asociarlo a una emoción, podría ser comprensible señalar que otras regiones involucradas en un funcionamiento similar, también lleguen a afectar el reconocimiento emocional, como es el caso de la corteza ínsular o también llamada corteza somatosensorial visceral, que mantienen conexiones directas con la amígdala y que participa en la regulación autónoma (Adolphs, 2002).

De acuerdo con algunos estudios de imagen, la ínsula parece activarse selectivamente ante expresiones faciales de disgusto (Phillips, Young, Senior, Brammer, Andrew, Calder, Bullmore, Perrett, Rowland, Williams, Gray, David, 1997). Por otro lado, algunas investigaciones que se han realizado en pacientes con lesiones en la ínsula izquierda y ganglios basales, han mostrado alteraciones tanto en la habilidad para reconocer expresiones faciales de disgusto, como el poder experimentarla por ellos mismos (Calder, Keane, Manes, Antoun, Young, 2000). Existe una gran evidencia de que el reconocimiento de disgusto requiere de la integridad de los ganglios basales, así como de las regiones somatosensoriales del hemisferio derecho (Adolphs, 2002). En general, estos hallazgos enfatizan la relación existente entre la experiencia y el reconocimiento de emociones, tal como Damasio lo expone en su hipótesis sobre el Marcado Somático.

#### **4.3.6. Ganglios basales.**

Existe evidencia de la participación de los ganglios basales en el reconocimiento de expresiones emocionales, principalmente del hemisferio derecho. Sin embargo algunos otros han reportado que las lesiones en ganglios basales en cualquier hemisferio pueden contribuir al deterioro en el reconocimiento de emociones (Cancelliere, Kertesz, 1990). Estudios de imagen han descrito diferencias en la activación de ganglios basales en el hemisferio derecho, ante la percepción de rostros alegres en contraste con los de miedo (Morris, Frith, Perrett, Rowland, Young, Calder, Dolan, 1996) o cuando comparan rostros tristes con neutrales (Phillips, Bullmore, Howard, Woodruff, Wright, Williams, Simmons, Andrew, Brammer, Davis, 1997). A pesar de estos resultados, aún no se concreta el tipo de lesión que esté implicada en los ganglios basales debido a que están constituidos por diversos núcleos y tractos, lo cual hace difícil una exploración fina de estos (Adolphs, 2002).

Sin embargo se ha reportado que la participación de los ganglios basales en el reconocimiento emocional tiene que ver con la experiencia emocional, la respuesta motora facial ante determinada emoción y en el reconocimiento de la emoción por sí misma. Los ganglios basales, como las regiones antes mencionadas, mantienen diversas conexiones con la amígdala y la CPF, principalmente con la COF (Eblen, Graybiel, 1995). Algunos estudios han manifestado la intervención del estriado ventral en la percepción de “rostros atractivos” (Kampe, Frith, Dolan, Frith, 2001).

#### **4.3.7. Hemisferio cerebral derecho.**

Es clara la evidencia que se tiene hasta el momento sobre una dominancia por parte del hemisferio derecho en el procesamiento de rostros. Según algunos estudios, las personas reconocen más rápidamente sus propios rostros en el hemisferio derecho que en el

izquierdo (Keenan, McCutcheon, Freund, Gallup, Sanders, Pascual-Leone, 1999; Keenan, Nelson, O'Connor, Pascual-Leone, 2001). Así mismo, la prosopagnosia está asociada a alteraciones en el hemisferio derecho predominantemente (Portellano, 2005). Parece ser además que en el hemisferio derecho se encuentran implicados sistemas que permiten la comunicación social, complementando de muchas maneras el funcionamiento del hemisferio izquierdo (Bowers, Bauer, Heilman, 1993). Algunos estudios han demostrado que el daño en el hemisferio derecho puede dañar la discriminación, reconocimiento y denominación de los rostros emocionales (DeKosky, Heilman, Browsers, Valenstein, 1980), algunos otros han descrito que la estimulación eléctrica de la corteza temporo-occipital puede alterar la percepción, reconocimiento y el recuerdo de rostros (Fried, Mateer, Ojemann, Wohns, Fedio, 1982). Así mismo existe evidencia de que las emociones son procesadas preferencialmente por el hemisferio derecho desde los 5 años (De Haan, Nelson, Gunnar, Tout, 1998).

Con respecto al papel que juega el hemisferio derecho en el procesamiento emocional, se han desarrollado dos teorías: 1) "La hipótesis del hemisferio derecho", la cual afirma que el hemisferio derecho participa en el procesamiento de todas las emociones y; 2) "La hipótesis de valencia" en la que se asegura que el hemisferio derecho está involucrado en el procesamiento de emociones positivas (Borod, Obler, Erhan, Grunwald, Cicero, Welkowitz, Santschi, Agosti, Whalen, 1998). Hasta ahora ambas hipótesis han sido comprobadas (Canli, 1999; Jansari, Tranel, Adolphs, 2000). Algunos autores proponen que la hipótesis de valencia quizá sea necesaria para explicar la experiencia y la expresión de la emoción, aunque parece ser que ésta última es mejor explicada por la hipótesis del hemisferio derecho (Borod y cols, 1998; Canli, 1999). A pesar de ello, existe evidencia de que tanto la percepción de la emoción como el experimentarla (involucrar sentimientos) depende únicamente del hemisferio derecho (Lane, Kivley, Du Bois, Shamasundara, Schartz, 1995).

Otros estudios han relacionado las alteraciones del hemisferio derecho con fallas en la denominación de las emociones, específicamente lesiones en la corteza posterior o con daño en los tractos cerebrales (Rapcsak, Galper, Comer, Reminger, Nielsen, Kaszniak, Verfaellie, Laguna, Labiner, Cohen, 2000). Dada esta anomia selectiva es probable que estos pacientes mantengan una desconexión entre la información temporo-occipital derecha y el hemisferio izquierdo que permite la recuperación lexical del nombre de la emoción (Adolphs, 2002).

#### **4.4. Reconocimiento de expresiones faciales emocionales y Esclerosis múltiple (EM).**

Los estudios emocionales que hasta el momento se han realizado en pacientes con EM, están enfocados a la evaluación de alteraciones afectivas o estados de ánimo, que sin duda, y como se revisó en el capítulo anterior afectan a sus habilidades para interactuar socialmente. Empero son escasos los estudios que han indagado en el funcionamiento del procesamiento emocional, tal cual se ha descrito a lo largo de este capítulo y que probablemente, debido a lesiones en sustancia blanca y algunas otras regiones cerebrales, pueden estar influyendo en la percepción e interpretación de respuestas emocionales, tanto propias como de las personas que les rodean.

Un primer estudio fue realizado por Beatty y cols. (1989) en el cual fueron evaluados 21 pacientes con EM, en una tarea de reconocimiento emocional, en expresiones faciales. Encontrando alteraciones significativas en el reconocimiento de la emoción, comparados con controles. Los autores explicaron sus resultados tal vez se debían a déficits en la identificación de rostros.

Posteriormente Berneiser y cols. (2009) evaluaron nuevamente, en 61 pacientes con EM, el reconocimiento emocional de expresiones faciales, mediante la Batería Afectiva de Florida (FAB, por sus siglas en inglés), utilizando únicamente la 5ª subprueba (*Facial Affect Matching*), en la que se le solicita al paciente observar en una fotografía la emoción expresada por un determinado rostro y posteriormente identificar esa misma emoción en otro rostro diferente. Para ello, se coloca en el lado izquierdo la fotografía un rostro con una expresión emocional, y en el lado derecho se coloca una imagen con cuatro fotografías de rostros diferentes, en los que uno de ellos coincide en la expresión emocional con el del lado izquierdo. Así, el paciente tiene que empatar las expresiones emocionales que sean iguales independientemente del rostro. Los resultados encontrados en este estudio describieron claras alteraciones en el reconocimiento emocional, sin ser atribuidas a déficits en la identificación de rostros, previamente evaluados.

Finalmente Krause y cols. (2009) retoman este último estudio, investigando ahora diferencias en el reconocimiento emocional mostradas por los pacientes con EM, dividiéndolos en dos grupos: 1) Los que puntuaron con una mayor cantidad de errores en el reconocimiento emocional (deterioro); 2) y quienes no presentaron dificultades en su reconocimiento. Para ello se aplicó nuevamente la FAB, utilizando dos subpruebas de esta:

**1ª Tarea:** Consistió en la aplicación la primer subprueba de la FAB, en donde se presentaban dos rostros con expresiones neutrales y los pacientes tenían que definir si eran la misma persona o no. Sirviendo esta como control perceptual.

**2ª Tarea:** Fue aplicado el 5º Subtest de la FAB, mostrando dos imágenes simultáneamente durante cada ensayo. La primera imagen contenía la fotografía del rostro de una persona con una expresión emocional particular y la otra incluía cinco fotografías de rostros diferentes entre sí y respecto la fotografía previa, cada uno con distintas emociones. Por lo que a los pacientes se les solicitaba que eligieran un rostro de la segunda imagen, que mantuviera la misma emoción que la primera.

A partir de sus resultados, se dividió a la muestra en los dos grupos previamente descritos. Los pacientes fueron definidos con deterioro en el reconocimiento emocional si el total de sus respuestas correctas era menor a dos desviaciones estándar de la media de respuestas correctas de los controles. A pesar de ello no se observaron alteraciones en la primer tarea, referente a la identificación perceptual de los rostros, confirmando nuevamente que los pacientes con EM, no presentan dificultades en la identificación de rostros, empero, sus alteraciones van encaminadas al reconocimiento emocional de estos.

A partir de estos hallazgos la 5ª subprueba de la FAB fue adaptada a un escáner para IMR, con el objetivo de poder identificar regiones cerebrales implicadas en el procesamiento emocional de rostros, tanto en los pacientes con EM como en controles. Para ello, se mostraba a los participantes la fotografía del rostro de una persona con una expresión emocional, como: alegría, tristeza, miedo, enojo y neutral (consideradas en la FAB), durante 3 segundos. Cada una de las expresiones emocionales fue mostrada 20 veces de manera aleatoria. Posterior a la fotografía aparecía un punto de fijación durante un segundo, finalmente se presentaba una imagen con cuatro fotografías de rostros diferentes a la fotografía previa y entre sí, cada uno manifestaba alguna de las emociones anteriormente descritas. Esta imagen era mostrada por 6 segundos, indicando a los participantes nuevamente que eligieran un rostro que mantuviera la misma expresión emocional que la primera, a través de un teclado con cuatro botones, eligiéndolos de acuerdo a su selección (Krause y cols., 2009).

Los resultados apoyaron el estudio de Beatty (1989), dado que se confirmó que existe un deterioro en el reconocimiento emocional. Empero, el estudio de Krause insiste en que no existen déficits en la identificación de rostros, sugiriendo que las alteraciones en el reconocimiento emocional no son debidas a la falta de discriminación de los estímulos faciales.

Así mismo, encontraron que gran parte de errores en el reconocimiento emocional, involucraban emociones negativas, sin observarse dificultades para reconocer expresiones faciales emocionales de alegría. Puntualizando los autores, que quizá esto se deba a que la expresión emocional de alegría probablemente sea más fácil y rápida de identificar. Además observaron que los pacientes que presentaba problemas en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales, también los mostraban en la IRM, un decremento en la actividad de la ínsula anterior.

De acuerdo con el estudio de IRM postularon que las áreas orbito-insulares, como la corteza prefrontal ventrolateral y la ínsula anterior, son regiones cruciales responsables de los déficits encontrados en el reconocimiento emocional en pacientes con EM, debido en gran medida al tamaño de sus lesiones y distribución de éstas. Dado que también encontraron lesiones en la sustancia blanca periventricular del lóbulo temporal izquierdo, los autores sugirieron que persiste un daño en la transmisión de áreas temporo-occipitales a las áreas prefrontales, alterando así las conexiones entre áreas orbitofrontales y el giro temporal superior, implicando por ende la interrupción en el procesamiento emocional, dificultando la extracción del significado emocional de los estímulos emocionales mostrados.

De acuerdo con estos hallazgos concluyen que el decremento de activación observada en la IMR, en la corteza prefrontal ventrolateral y la ínsula anterior sostiene una correlación con las alteraciones en la percepción emocional. Por otro lado, las fallas en el reconocimiento no concuerdan con las lesiones de la sustancia blanca observadas en el lóbulo temporal. Sugiriendo finalmente que probablemente sean éstas lesiones la principal causa de alteración en las interconexiones entre el área temporal y la CPFVL, dificultando así, el reconocimiento facial emocional.

Como se describió, son pocos los estudios que involucran el análisis neuropsicológico en conjunto, es decir, la mayoría de los estudios evalúan por un lado las FE cognitivas y por otro se evalúa el reconocimiento emocional. Por otro lado gran parte de estos estudios evalúan a pacientes con un tiempo de evolución muy corto ( $\leq 5$  años) y con un grado de discapacidad funcional menor a 3.5. Estas investigaciones hasta el momento nos han permitido comprender el nivel de deterioro cognitivo que se va presentando desde los inicios de la enfermedad y cuales predominantemente pueden llegar a afectarse con mayor rapidez al paso de los años. Sin embargo no nos hablan de un deterioro cognitivo en pacientes con un tiempo de evolución mayor a 10 años, correspondiente a cursos secundarios progresivos generalmente quizá por esto requiera de un mayor esfuerzo tanto del paciente como del evaluador. Empero, creemos que si se desarrolla un perfil neuropsicológico en estas etapas, será una herramienta importante para poder intervenir y prevenir el veloz deterioro cognitivo

que se ha observado en esta enfermedad. Considerando por lo tanto, intervenciones neuropsicológicas que impliquen no sólo tareas cognitivas cuyo objetivo sea el retraso del deterioro o su rehabilitación, sino también trabajar con las afectaciones emocionales que hasta ahora se sabe que existen aún cuando no han sido estudiadas a profundidad. Quizá con ejercicios que involucren al paciente en situaciones emocionales, permitiéndole detectar sus propias emociones y controlarlas, así como identificar las emociones en otras personas. Esto último puede ser posible, si se van generando estudios que no dejen a un lado la parte emocional y puedan entenderla como un elemento complementario de procesos puramente cognitivos. Por lo tanto se considera que este estudio tiene una gran importancia para la intervención neuropsicológica en pacientes con EM, que al alcanzar un tiempo de evolución progresivo, su funcionamiento tanto físico como cognitivo se va deteriorando de una manera impresionante.

## CAPÍTULO 5

# Desarrollo de la Investigación

## 5.1 MÉTODO

### 5.1.1. Justificación.

Actualmente la evaluación de las alteraciones neuropsicológicas en los pacientes de EM se ha convertido en un tema de interés para los profesionales de la salud, ya que esta enfermedad afecta a personas jóvenes en pleno rendimiento social y laboral, resultando así, de vital importancia la valoración de las funciones cognitivas a lo largo del desarrollo de la enfermedad, puesto que los déficit cognitivos presentados repercuten no sólo en el estado emocional, social y laboral de estos pacientes, sino también en sus relaciones sexuales y actividades rutinarias, lo que afecta en definitiva su calidad de vida (Rao, y cols., 1991).

Por otro lado, la mayoría de los estudios neuropsicológicos que se han realizado en pacientes con EM, generalmente involucran a pacientes con un tiempo de evolución menor a cinco años, en los que el deterioro cognitivo generalmente va de leve a moderado, sin alcanzar a vislumbrar aún alteraciones en las funciones ejecutivas del área prefrontal, de hecho, algunos estudios (Litvan y cols., 1988; Rao y cols., 1991; Beatty y cols., 1993; Zakzanis, 2000), especifican que las funciones ejecutivas están predominantemente más afectadas en los pacientes con cursos progresivos o avanzados. Por lo tanto, dados estos hallazgos, hemos considerado evaluar a pacientes con EM en un curso secundario progresivo, y determinar el grado de deterioro en FE, tanto el procesamiento cognitivo como emocional y observar si hay una correlación entre ambas.

Creemos que al llevar a cabo la valoración neuropsicológica de las FE en pacientes con EMSP ayudará a establecer un perfil característico que oriente a los profesionales de la salud a establecer estrategias terapéuticas y de asesoramiento necesarias para una rehabilitación multidisciplinar. Encaminadas a mejorar el funcionamiento personal del paciente en contextos, profesionales, laborales e inpersonales. Previniendo la frustración que muchos pacientes presentan ante sus actividades diarias y de convivencia familiar en estadios avanzados de la enfermedad.

### **5.1.2. Planteamiento del Problema.**

De acuerdo con lo descrito, se considera que las lesiones subcorticales y en la sustancia blanca pueden generar un daño indirecto a zonas prefrontales que se ven reflejadas en tareas neuropsicológicas que requieren de las FE y que involucran tanto el procesamiento cognitivo como emocional.

Por lo que se plantea identificar si los pacientes con EM en una etapa secundaria progresiva, presentan deterioro en las FE, tanto cognitivas como emocionales (reconocimiento emocional en expresiones faciales).

### **5.1.3. Objetivos.**

1. Describir el perfil neuropsicológico de las FE en pacientes de 18 a 62 años con EMSP y en un grupo control.
2. Analizar el reconocimiento de emociones básicas (alegría, tristeza, miedo, enojo y neutro) en expresiones faciales emocionales, de los pacientes con EMSP y un grupo control, especificando diferencias.
3. Explorar si los pacientes con EMSP presentan dificultades en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales.
4. Si presentan dificultades, describir qué emociones se les dificulta reconocer a los pacientes con EMSP.
5. Describir el grado de depresión y ansiedad en pacientes con EMSP en relación a los controles.
6. Correlacionar los resultados obtenidos en FE y en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales en el grupo de pacientes.
7. Correlacionar el nivel de depresión y ansiedad con los resultados obtenidos en FE en ambos grupos.
8. Correlacionar el nivel de depresión y ansiedad con el reconocimiento de expresiones faciales emocionales en ambos grupos.
9. Analizar si el grado de discapacidad física está relacionado con la ejecución de FE y el reconocimiento de expresiones faciales emocionales en los pacientes con EMSP.
10. Describir si el tiempo de evolución de la enfermedad está relacionado con la ejecución de las FE y en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales.
11. Describir si el nivel de escolaridad está relacionado con el desempeño de las FE y en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales.

12. Analizar si la edad esta relacionada con el desempeño en las FE y en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales.

#### **5.1.4. Preguntas de investigación:**

1. ¿Existe un perfil neuropsicológico característico de las FE en pacientes con EMSP de 18 a 62 años, respecto al grupo control?
2. ¿Los pacientes con EMSP reconocerán cada una de las emociones básicas (alegría, tristeza, miedo, enojo y neutro) propuestas en el estudio, respecto al grupo control?
3. ¿Qué emociones en las expresiones faciales se les dificulta reconocer a los pacientes con EMSP?
4. ¿Difiere el nivel de depresión y ansiedad en pacientes con EMSP en relación a los controles?
5. ¿Los resultados obtenidos en FE estarán correlacionados con los obtenidos en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales, en pacientes con EMSP?
6. ¿El nivel de depresión y ansiedad está correlacionado con el perfil obtenido en FE de los dos grupos?
7. ¿El nivel de depresión y ansiedad está correlacionado con la identificación de expresiones faciales emocionales en los dos grupos?
8. ¿Cómo se relaciona el grado de incapacidad funcional en la ejecución de FE y el reconocimiento de expresiones faciales emocionales?
9. ¿De qué manera se relaciona el tiempo de evolución de la enfermedad en la ejecución de las FE y el reconocimiento de expresiones faciales emocionales?
10. ¿De qué manera se relaciona el grado de escolaridad con el desempeño de las FE y en reconocimiento de expresiones faciales emocionales?
11. ¿La edad mantiene una relación con la de las FE y en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales?

#### **5.1.5. Hipótesis estadísticas:**

H1 = Los pacientes con EMSP tendrán un desempeño menor en Funciones Ejecutivas, que el grupo control.

H2 = Los pacientes con EMSP reconocerán menos expresiones emocionales faciales que el grupo control.

H3= A mayor afectación de las FE habrá una mayor deficiencia en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales en pacientes con EMSP.

H4 = Los pacientes con EMSP y controles que mantengan un nivel de depresión y ansiedad altos, tenderán a mantener un bajo desempeño en Funciones Ejecutivas y en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales.

H5 = A mayor grado de discapacidad funcional habrá un menor desempeño en Funciones Ejecutivas y reconocimiento de expresiones faciales emocionales.

H6 = A mayor tiempo de evolución de la enfermedad habrá una peor ejecución en Funciones Ejecutivas y en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales.

H7= A mayor escolaridad habrá un mejor desempeño en Funciones Ejecutivas y en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales.

H8= A mayor edad existirá una pobre ejecución en Funciones Ejecutivas y en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales.

#### **5.1.6. Variables.**

➤ **Variables Dependientes:**

- Funciones Ejecutivas.
- Reconocimiento de expresiones faciales emocionales.

➤ **Variables Organísmicas:**

- Esclerosis Múltiple
- Tiempo de evolución.
- Edad.
- Escolaridad.
- Grado de discapacidad funcional.
- Depresión.
- Ansiedad.

#### **5.1.6.1. VARIABLES ORGANÍSMICAS.**

- **Definición Conceptual**

**Tiempo de Evolución:** Medida del tiempo que transcurre desde el diagnóstico (o tratamiento) de una enfermedad hasta que la enfermedad empieza a empeorar (Ropper y cols., 2007).

**Edad:** Tiempo que ha vivido una persona (Diccionario de la Lengua Española, 2001).

**Escolaridad:** Periodo de tiempo durante el cual se asiste a una escuela o centro de enseñanza (Diccionario de la Lengua Española, 2001).

**Depresión:** Estado emocional patológico caracterizado por sentimientos exagerados de tristeza, melancolía, abatimiento, disminución de la autoestima, vacío y desesperanza que no responden a una causa real explicable (DSM-IV, 1995).

**Ansiedad:** Estado de ánimo que se caracteriza por un afecto marcadamente negativo y síntomas corporales de tensión, en el cual una persona aprensiva piensa que hay un peligro en el futuro o desgracia. La ansiedad puede involucrar sentimiento, conductas y respuestas psicológicas (DSM-IV, 1995).

**Esclerosis múltiple:** Es una enfermedad desmielinizante, inflamatoria y crónica del Sistema Nervioso Central (SNC). Se caracteriza por múltiples lesiones en la sustancia blanca, llamadas “placas”, constituidas por una inflamación de células mononucleares, predominantemente células T y macrófagos, causando desmielinización y gliosis. Las características clínicas incluyen debilidad motora, paraparesia, parestesias, temblor de intención, ataxia, trastorno de sensibilidad profunda y disfunción vesical (Ropper y cols., 2007).

**Grado de Discapacidad funcional:** Es la repercusión del defecto funcional en el enfermo. Grado de afectación que impide al paciente realizar todas sus tareas con normalidad en relación al defecto funcional, valorado como limitaciones para caminar sin ayuda o dificultad o imposibilidad para leer o vestirse; tiene que ver con la pérdida o limitación funcional para las actividades básicas de la vida diaria, resultante de la deficiencia (Izquierdo, Ruiz-Peña, 2003).

- **Definición Operacional**

**Tiempo de Evolución:** Tiempo transcurrido en años a partir del diagnóstico de la enfermedad de Esclerosis Múltiple hasta la fecha, descrito en su expediente.

**Edad:** Número de años de vida del participante.

**Escolaridad:** Cantidad de años en los que el participante acudió a la escuela.

**Depresión:** Inventario de Depresión de Beck (*Beck Depression Inventory, BDI*). El BDI consta de 21 ítems que evalúan fundamentalmente los síntomas clínicos de melancolía y los pensamientos intrusivos presentes en la depresión (Jurado y cols., 1998).

**Ansiedad:** Inventario de Ansiedad de Beck. Consta de 21 ítems que evalúan fundamentalmente los síntomas de ansiedad. Se centra en los aspectos físicos relacionados con la ansiedad (Jurado y cols. 1998).

**Esclerosis Múltiple:** Criterios Diagnósticos de Poser (1983) y McDonald (2001).

**Grado de Discapacidad funcional:** Alteraciones físicas del paciente con Esclerosis múltiple como debilidad, temblor o pérdida de fuerza en extremidades superiores y/o inferiores y déficit sensitivos. Cuantificados a través del EDSS (Kurtzke, 1983).

### 5.1.6.2. VARIABLES DEPENDIENTES

#### - Definición Conceptual

**Funciones ejecutivas:** Son habilidades que responden de manera adaptativa a situaciones novedosas (Lezak, 1982). Permiten el control, la organización y la coordinación de diversas funciones cognitivas, respuestas emocionales y comportamientos; a través de una serie de procesos cognitivos como: la anticipación, elección de objetos, planificación, selección de la conducta, autorregulación, autocontrol y uso de retroalimentación. (Tirapu-Ustárroz y cols., 2008).

**Reconocimiento de expresiones faciales emocionales:** Consiste de diferentes procesos, que involucran percepción de los estímulos – identificación de una configuración geométrica del rostro de una persona, diferenciándolo de otros estímulos – permitiendo posteriormente un reconocimiento de éstos mediante la memoria. La memoria permite mantener la información sobre las características perceptuales de la imagen visual y compararlas con otra imagen subsecuente. El reconocimiento de expresiones faciales emocionales requiere información adicional de la expresión observada, incluyendo otros estímulos en los que la expresión ha sido asociada directa o indirectamente, como saber dónde hemos visto ese tipo de expresión, qué nos dice sobre la persona que la está expresando, cómo nos debemos sentir en respuesta al rostro que estamos observado, entre otros aspectos (Adolphs, 2002).

## - Definición Operacional

**Funciones ejecutivas:** Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas (Flores, Lozano y Ostrosky-Solís, 2008). Las pruebas que integran la batería se seleccionaron y dividieron en base al criterio anatómo-funcional: pruebas que evalúan funciones complejas que dependen de la corteza órbita-frontal (COF), corteza prefrontal medial (CPFM), corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) y de la corteza prefrontal anterior (CPFA).

**Reconocimiento de expresiones faciales emocionales:** Paradigma de Expresiones Faciales emocionales: Tarea computarizada elaborada para la realización de este estudio en el programa de E-Prime 2 Professional. Consiste en la presentación de cuatro emociones básicas y una neutra (alegría, enojo, miedo, tristeza y neutral). La componen 5 hombres y 5 mujeres, cada uno expresando las 5 emociones.

### 5.1.7. TIPO DE ESTUDIO.

El estudio tuvo un alcance Descriptivo-Correlacional, pues se pretende describir el desempeño en Funciones Ejecutivas y el Reconocimiento de expresiones faciales emocionales en pacientes con EMSP. Analizando posteriormente la correlación de ambos resultados.

### 5.1.8. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Es un diseño Transversal Correlacional, dado que se describió el perfil Neuropsicológico de pacientes con EMSP en Funciones Ejecutivas y el reconocimiento de expresiones faciales emocionales, así mismo se analizará su correlación. También se analizará la correlación entre las siguientes variables: el tiempo de evolución, el grado de discapacidad funcional, el nivel de depresión y ansiedad; y la ejecución en Funciones Ejecutivas y el Reconocimiento de expresiones faciales emocionales. Esto se realizará en un momento determinado de la evolución de la enfermedad.

### 5.1.9. MUESTRA:

El tipo de muestra, es no probabilística, dado que todos los pacientes con Esclerosis múltiple en un curso Progresivo Secundario de la Clínica de enfermedades desmielinizantes, con un EDSS de entre 4.0 y 7.5, fueron elegidos de acuerdo a las características de la investigación.

### **Participantes:**

La muestra fue obtenida de la Clínica de enfermedades desmielinizantes del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades en Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Se seleccionaron aquellos que tenían diagnóstico clínico definido de Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP), según los criterios de Poser (1983) y McDonald (2001).

#### **- Criterios de Inclusión.**

- a) Puntuación en *la Expanded Disability Status Scale* (EDSS) entre 4.0 a 7.5.
- b) Edad de entre 18 a 65 años.
- c) Género masculino y femenino.
- d) Inicio de la enfermedad desde los primeros síntomas, con un tiempo de más de 6 años.
- e) Con escolaridad mayor a seis años.

Los pacientes incluidos en el estudio, se encontraban con diferentes tratamientos para la EM como: Interferon (INF) y Acetato de Glatiramer (GLAT AC); Inmunosupresores y tratamientos sintomáticos como antidepresivos o amantadina.

#### **- Criterios de exclusión:**

- a) Abuso de drogas o alcohol.
- b) Historia Clínica de trastorno psiquiátrico o neurológico diferente a la EM.
- c) Alteraciones visuales, excepto defectos en la refracción corregidos.
- d) Antecedentes de Traumatismos Craneoencefálicos.
- e) Alteraciones sensoriales y/o motoras significativas que pudiesen afectar la ejecución de las pruebas.
- f) Pacientes con enfermedades degenerativas como hipertensión arterial y diabetes.

Se reclutaron 23 pacientes (17 mujeres, 6 hombres) en un rango de edad de 27 a 62, 22 pacientes de lateralidad diestra y uno zurda. El rango de nivel académico fue de preparatoria a maestría. Duración de la enfermedad desde los primeros síntomas, de 6 a 38 años y a partir del diagnóstico, de 1 a 35 años. El nivel de discapacidad física designado por el *Expanded Disability Status Scale* (EDSS: Kurtzke, 1983) en un rango de 4 a 7.5.

Se utilizó un grupo control de 24 participantes (17 mujeres, 7 hombres) en un rango de edad de 28 a 61, todos de lateralidad diestra, con un rango de nivel académico de preparatoria a licenciatura. Sin antecedentes de enfermedades neurológicas o psiquiátricas. Se aplicaron los criterios de exclusión señalados anteriormente. Las personas del grupo control estaban emparejadas con los pacientes en edad, preferencia manual y nivel educativo.

### 5.1.10. INSTRUMENTOS.

- **Escala de Discapacidad (EDSS)** (Kurtzke, 1983). Esta escala es la más usada para medir el grado de discapacidad física en pacientes con EM, con rangos a partir de 0 (normal), aumentando la numeración cada 0.5 hasta llegar a 10 (muerte) (Anexo 1).
- **Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas** (Flores, Lozano y Ostrosky-Solís, 2008). Esta batería es un instrumento que agrupa 14 subpruebas neuropsicológicas para la evaluación de procesos cognitivos (entre ellos las funciones ejecutivas) que dependen principalmente de la corteza prefrontal. Las pruebas que integran la batería se seleccionaron y dividieron en base al criterio anatómo-funcional: pruebas que evalúan funciones complejas que dependen de la corteza órbita-frontal (COF), corteza prefrontal medial (CPFM), corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) y de la corteza prefrontal anterior (CPFA).

#### **Pruebas que evalúan funciones que dependen principalmente de la COF Y CPFM:**

1. **Stroop.** Evalúa la capacidad de control inhibitorio.
2. **Prueba de cartas "Iowa".** Evalúa la capacidad para detectar y evitar selecciones de riesgo, así como para detectar y mantener selecciones de beneficio.
3. **Laberintos.** Evalúa la capacidad para respetar límites y seguir reglas, así como funciones de planeación y anticipación.

#### **Pruebas que evalúan funciones que dependen principalmente de la CPF DL:**

4. **Señalamiento autodirigido.** Evalúa la capacidad para utilizar la memoria de trabajo viso-espacial para señalar de forma autodirigida una serie de figuras.
5. **Memoria de trabajo visoespacial secuencial.** Evalúa la capacidad para retener y reproducir activamente el orden secuencial visoespacial de una serie de figuras.
6. **Memoria de trabajo verbal, ordenamiento.** Evalúa la capacidad para manipular mentalmente la información verbal contenida en la memoria de trabajo.
7. **Prueba de clasificación de cartas.** Evalúa la capacidad para generar una hipótesis de clasificación y sobre todo para cambiar de forma flexible (flexibilidad mental) el criterio de clasificación.

8. **Laberintos.** También permite evaluar la capacidad de anticipar de forma sistemática (planear) la conducta visoespacial.
9. **Torre de Hanoi.** Evalúa la capacidad para anticipar de forma secuenciada acciones tanto en orden progresivo como regresivo (planeación secuencial).
10. **Resta consecutiva.** Evalúa la capacidad para desarrollar secuencias en orden inverso (secuenciación inversa).
11. **Generación de verbos.** Evalúa la capacidad de producir de forma fluida y dentro de un margen reducido de tiempo la mayor cantidad de verbos (fluidez verbal).

**Pruebas que evalúan funciones que dependen principalmente de la CPFA:**

12. **Generación de clasificaciones semánticas.** Evalúa la capacidad de productividad: producir la mayor cantidad de grupos semánticos y la capacidad de actitud abstracta: el número de categorías abstractas espontáneamente producidas.
13. **Comprensión y selección de refranes.** Evalúa la capacidad para comprender, comparar y seleccionar respuestas con sentido figurado.
14. **Curva de metamemoria.** Evalúa la capacidad para desarrollar una estrategia de memoria (control metacognitivo), así como para realizar juicios de predicción de desempeño (juicios metacognitivos) y ajustes entre los juicios de desempeño y el desempeño real (monitoreo metacognitivo).

Al finalizar la aplicación de la batería, se realizó el cálculo de las puntuaciones naturales totales y por área, la suma de estos puntajes corresponde al puntaje total de FE.

El primer paso para la calificación consistió en obtener las puntuaciones naturales totales para cada subprueba, el cual se llevó a cabo en el mismo protocolo de aplicación de la Batería de Funciones Ejecutivas. En algunos casos, la puntuación natural debía codificarse para hacer la suma y así obtener el puntaje por total por área. Esta codificación va del 1 al 5 dependiendo del puntaje obtenido en cada aspecto de calificación. Al obtener el puntaje total promedio y el puntaje total por área en ambos grupos, se obtuvo la puntuación normalizada equivalente, determinando si la ejecución de estos estuvo en un rango normal alto, dentro de un rango normal, con alteraciones leves a moderadas o con alteraciones severas, como se observa en la tabla 4.

Finalmente para obtener el perfil neuropsicológico obtenido en FE se remitió a las tablas con los puntajes naturales y codificados para cada rango de edad y escolaridad. En este

caso se utilizó el perfil con edad de 31 a 55 años, con escolaridad de 10 a 24 años, dados los datos demográficos de los participantes tanto pacientes como controles.

**Tabla 4. Puntuaciones normalizadas de la Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas.**

<b>Puntuación Normalizada.</b>	<b>Calificación.</b>
116 – en adelante.	Normal alto.
85 – 115	Normal.
70 – 84	Alteración leve.
69 – o menos.	Alteración severa.

- Paradigma de Expresiones Faciales Emocionales.** Es una tarea computarizada elaborada para la realización de este estudio en el programa de E-Prime 2 Professional. Consiste en la presentación aleatoria de 50 rostros (25 de mujeres y 25 de hombres) cada uno manifestando cuatro emociones básicas y una neutra (alegría, enojo, miedo, tristeza y neutral). Las 5 fotografías fueron tomados de Ekman, 1978, en [http://www.face-and-emotion.com/dataface/facs/manual/Alt\\_uf.html](http://www.face-and-emotion.com/dataface/facs/manual/Alt_uf.html) las cuales han sido validadas internacionalmente.

Cada uno de los ensayos de la tarea consistió en lo siguiente:

**1.-** Se presenta en el centro de la pantalla de una lap top de 13 pulgadas, en un fondo negro, el rostro de una persona con una de las 5 expresiones emocionales (alegría, tristeza, enojo, miedo o neutro). El estímulo tuvo una duración de 3 seg.

**2.-** Posteriormente se presenta un punto de fijación blanco en un fondo negro, durante 1 seg.

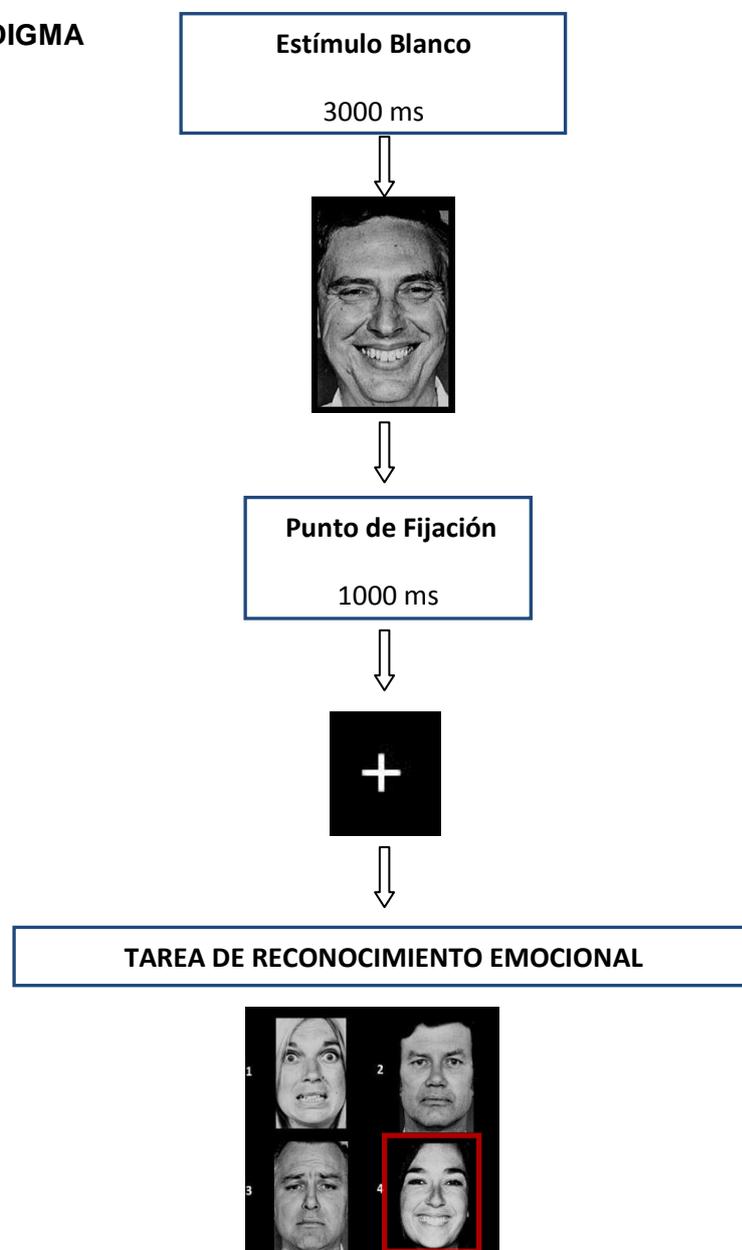
**3.-** Después del punto de fijación aparecen 4 rostros, diferentes en persona, al rostro modelo, ordenados de manera cuadrangular en el centro de la pantalla y enumerados del 1 al 4 (1 y 2 arriba y 3 y 4 abajo) en un fondo negro, éstos se mantienen en la pantalla, hasta que el participante emite una respuesta, que es realizada manualmente a través de un teclado de números anexo a la lap top, en el que se puede elegir únicamente los números del 1 al 4, dependiendo el rostro que seleccione a partir de su reconocimiento emocional, es decir, se escoge el rostro que

mejor se asemeje, únicamente, a la expresión emocional del rostro modelo, independientemente del sexo de la persona o de su identidad.

A lo largo del paradigma se presentan 5 ensayos, en cada uno, se muestra de manera aleatoria como estímulo blanco o modelo el rostro de uno de los cinco hombres y mujeres, con una de las 5 emociones. Es decir, hay 5 ensayos aleatorios en los que aparecen como estímulo blanco el hombre número 1, expresando en cada ensayo una de las 5 emociones. Así mismo el hombre 2, 3, 4 y 5. En el caso de las mujeres, era la misma situación.

Los cuatro rostros que aparecen después del punto de fijación, son los mismos rostros utilizados para el estímulo blanco, pero ahora en conjunto, y acomodados de forma azarosa, de manera que en cada ensayo, ninguno de ellos pertenece, en persona, al rostro modelo. Sin embargo uno de los cuatro rostros, corresponde en la expresión emocional, al estímulo blanco independientemente del sexo al que pertenezcan ambos.

#### EJEMPLO DE PARADIGMA



El paradigma del reconocimiento de expresiones faciales, fue calificado a través del mismo programa de e-prime, identificando los errores de elección. Para ello el programa crea para cada uno de los participantes un archivo en el que registra, algunos datos demográficos como, el nombre, la edad, el sexo, la escolaridad y la lateralidad. Así mismo presenta en una columna los 50 ensayos, cada uno con un número del 1 al 4 que corresponde a la elección del rostro correcto, a lado de esta, se presenta otra columna nuevamente con los 50 ensayos, pero ahora con un número del 1 al 4 que es elegido por el participante, los cuales deben de coincidir con los de la primera columna. En caso de no hacerlo, se marca como error. Sumando finalmente el número de errores obtenidos por cada uno de los participantes. Al final se obtienen el número de respuestas correctas e incorrectas, así como el tipo de emoción que seleccionó el participante.

En este programa también se pudo registrar el tiempo de reacción, aunque no fue considerado para este estudio, dado que se sabe de antemano que hay un enlentecimiento en el tiempo de reacción en este tipo de pacientes.

- ***Inventario de Depresión de Beck.*** Consta de 21 ítems que evalúan fundamentalmente los síntomas clínicos de melancolía y los pensamientos intrusivos presentes en la depresión (Jurado, S., 1998).
- ***Inventario de Ansiedad de Beck.*** Consta de 21 ítems que evalúan fundamentalmente los síntomas de ansiedad. Se centra en los aspectos físicos relacionados con la ansiedad (Jurado, S., 1998).

#### **5.1.11. PROCEDIMIENTO.**

La evaluación Neuropsicológica se realizó en el Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI; consistió de dos sesiones, cada sesión con una duración aproximada de una hora, realizadas en diferentes días. En cada sesión se ubicó al paciente en uno de los consultorios del Servicio de Neurología, que se encuentra parcialmente aislado del ruido, con una adecuada luminosidad.

**1ª Sesión:** Se le informó al participante los objetivos del estudio, se le pidió que leyera la carta de consentimiento informado y si estaba de acuerdo con lo establecido, se le solicitaba que lo firmara. Posteriormente en la misma sesión se obtenía la historia clínica (aproximadamente 15 minutos) y se iniciaba con la aplicación de la Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas. Finalmente se le proporcionó el Inventario de Depresión de Beck.

**2ª Sesión:** Se inicio con la aplicación del Paradigma de expresiones faciales emocionales. En una lap top Texa de 13 pulgadas, con un procesador Intel Core2 Duo. Se le pidió al participante que tomara asiento justo frente a la laptop (a una distancia aproximada de 60 cm, de la pantalla) y se le daban las siguientes instrucciones, tanto escritas como verbalmente:

“La siguiente tarea consiste en que usted reconozca diferentes emociones en varias expresiones faciales. Para ello usted tendrá que emitir sus repuestas mediante este teclado (se señala el teclado de números ubicado en el costado izquierdo de lap top, correspondiente al lado derecho del participante), para que se familiarice con la ubicación de los números que utilizará a lo largo de la prueba” Posterior a ello aparecerán en la pantalla, con un fondo negro, 8 imágenes, con los números de color blanco enumerados del 1 al 4, ubicados de la misma manera en que aparecerán consecuentemente los rostros, y en la parte superior de la pantalla aparecerá la instrucción de que número debe oprimir, al dar la respuesta en el teclado, cambiará la imagen. A continuación algunos ejemplos de las imágenes presentadas:



Después de haber realizado el ejercicio, la instrucción continúa:

“A continuación se le presentará en el centro de la pantalla el rostro de una persona (Rostro Modelo) con una expresión emocional, como: Tristeza, Alegría, Enojo, Miedo o serio (sin ninguna expresión emocional. Después aparecerá una cruz blanca en el centro de la pantalla seguida por 4 rostros diferentes al rostro modelo. Al ver los 4 rostros usted tiene que seleccionar el rostro que contenga la misma expresión emocional que la imagen anterior independientemente del sexo de la persona. Para elegir el rostro oprima una tecla del 1 al 4, dependiendo la ubicación del rostro seleccionado, por ejemplo...” Se le muestra el primer ensayo, con estímulos diferentes a los utilizados a lo largo del paradigma (tomados de KDEF; <http://www.ki.se/cns/news/AKDEF-e.html>), para ejemplificar su ejecución, de la siguiente manera:



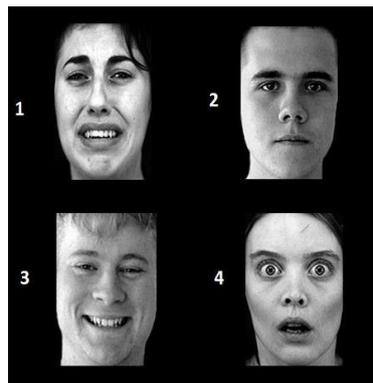
Evaluador: "¿Qué expresión emocional observa en esta persona?" (el estímulo, del ensayo no tiene límite de tiempo).

Participante: "Alegre".

Evaluador: "Muy bien, a continuación aparecerá la cruz blanca de la que le había hablado, no le tome importancia, desaparecerá casi inmediatamente".



1000 milisegundos.



Evaluador: "Ahora dígame, de estos 4 rostros que observa aquí, ¿cuál de ellos contiene la misma expresión emocional que el rostro que acaba de ver?".

Participante: "El 3".

Evaluador: "Muy bien, entonces oprima en el teclado, el número 3". (Posterior a ello, cambia la imagen a otro ensayo).

Después de este primer ensayo, aparecerán dos más, similares en procedimiento, a este primero, pero con las fotografías de la base de datos de Ekman (1978) que se utilizarán a lo largo de la prueba, es importante mencionar que en los tres primeros ensayos de prueba, el estímulo del rostro modelo, no presenta tiempo, sino que la imagen cambia, cuando el evaluador está seguro de que el participante ha identificado la expresión emocional, el punto de fijación sí desaparece al transcurrir un segundo, y la imagen con los cuatro rostros cambia al siguiente ensayo, cuando el participante emite su respuesta en el teclado.

Al finalizar estos tres primeros ensayos, se les reitera las instrucciones de la siguiente manera:

"Trate de realizarlo sin pensar largo tiempo en la respuesta. Y recuerde: Al ver los 4 rostros, seleccione el que contenga la misma emoción que identificó en el rostro modelo, independientemente del sexo o identidad de la persona". Al terminar de leer esta última instrucción, se le pide al participante que mantenga su atención principalmente en el rostro modelo, ya que desaparecerá automáticamente, en corto tiempo, por lo que debe tener en

claro la expresión emocional del estímulo, antes de que desaparezca y poder reconocerla al ver los 4 rostros, mediante la opresión del teclado correspondiente a su elección.

Esta última sesión se concluye con la realización del Inventario de Ansiedad de Beck.

#### **5.1.12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Para analizar de manera estadística los resultados obtenidos en las pruebas se utilizó el programa SPSS versión 17. Se inició con el análisis descriptivo de los datos demográficos obtenidos en cada uno de los participantes, considerando: el género, la edad, la escolaridad, la lateralidad; y en el caso de los pacientes, el tiempo de evolución desde los primeros síntomas y desde el diagnóstico, así como el grado de discapacidad física, obtenido mediante el EDSS.

También se analizó con estadística descriptiva los resultados obtenidos en la Bateria de funciones frontales y ejecutivas, así como en el paradigma de reconocimiento de expresiones faciales emocionales y los inventarios de depresión y ansiedad. Con el objeto de describir el desempeño obtenido en estas pruebas tanto en el grupo de pacientes como en el grupo control. Permittiendonos saber, si el puntaje promedio de los pacientes con EMSP es menor o igual al del grupo control. Y si difieren en promedio los errores en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales, en ambos grupos. Observando esto mismo en los inventarios de depresión y ansiedad.

Al haber obtenido medidas de tendencia central y de variabilidad. Se realizó un análisis paramétrico mediante la prueba t, con un nivel de significancia de 0.05, la prueba nos permitió evaluar a los dos grupos, detectando si difieren entre sí de manera significativa respecto a sus medias, tanto en datos demográficos como en los puntajes promedio de cada grupo obtenidos de la Bateria de funciones frontales y ejecutivas, así como del paradigma de reconocimiento de expresiones faciales emocionales y los inventarios de depresión y ansiedad.

Para la realización de gráficas se consideró las puntuaciones Z, dado que las puntuaciones normalizadas tendían a disparar los valores, mostrando puntuaciones muy elevadas o puntuaciones muy bajas. Por lo que se optó en manejar los datos en estándares, para determinar si los pacientes y controles se encontraban por arriba o por debajo de la media.

Para saber si existe una correlación entre los resultados obtenidos en las FE y el reconocimiento de expresiones faciales emocionales, se llevó a cabo un análisis paramétrico mediante una correlación de Pearson, dado que nuestras variables medidas

presentaban un nivel intervalar. Esta misma prueba fue utilizada para correlacionar el grado de depresión y ansiedad con las FE y con el reconocimiento de expresiones faciales emocionales.

Finalmente se utilizó un análisis factorial con el fin de analizar que variables se presentan como factores o dimensiones necesarias para explicar el perfil neuropsicológico de característico de los pacientes con EM.

## CAPÍTULO 6

# Resultados

La muestra estuvo conformada de 47 participantes, 23 pacientes y 24 controles. El grupo control fue pareado por edad, sexo y nivel educativo, con el grupo de pacientes, los datos demográficos se observan en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de las muestras.

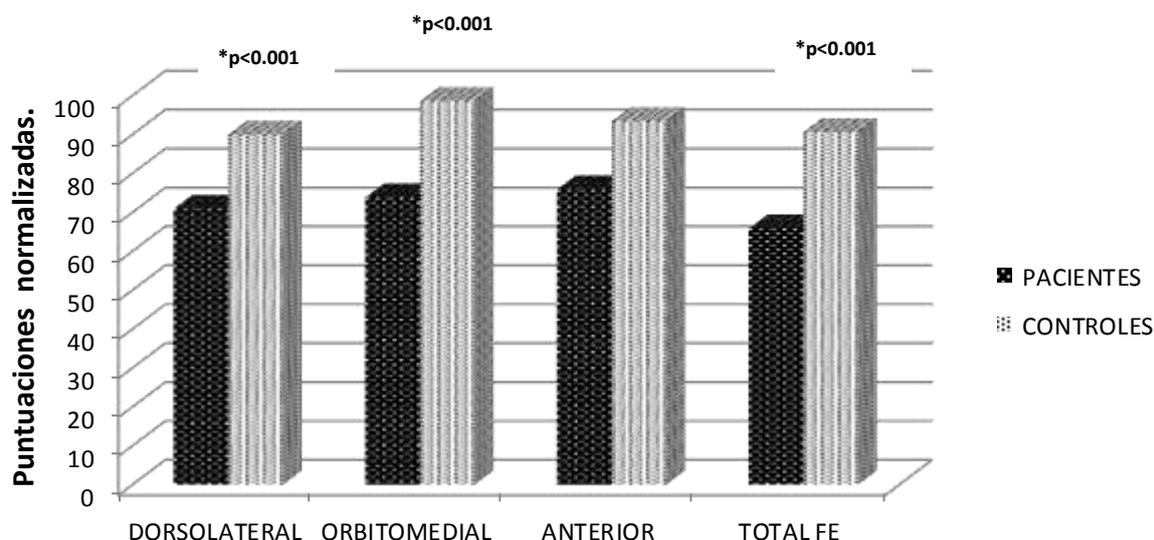
	PACIENTES		CONTROLES		
	Media	D.E.	Media	D.E.	P
Edad	46.13 (27-62)	10.33	45.58 (28-61)	11.05	0.516
Género	17/6		17/7		
Años de estudio.	14.61 (12-18)	1.97	15.13 (12-18)	1.96	0.665
Preferencia manual.	22D/1Z		23D		
EDSS.	6.1 (4-7.5)	0.98			
Años desde el primer síntoma.	18 (6-38)	8.93			
Años desde el diagnóstico.	14 (1-35)	8.18			

### 6.1. FUNCIONES EJECUTIVAS.

Los datos obtenidos de la evaluación neuropsicológica fueron analizados con la prueba t-Student para grupos independientes, tomando un nivel de significancia  $\leq 0.05$  para determinar diferencias entre los dos grupos. En general los resultados obtenidos de los totales en la Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas (Flores, Lozano y Ostrosky-Solís, 2008), los grupo de pacientes y el grupo control mostraron diferencias estadísticamente significativas en las áreas de Memoria de Trabajo ( $p < 0.001$ ), Dorsolateral (Funciones Ejecutivas) ( $p < 0.001$ ) y en el área Orbitomedial ( $p < 0.001$ ), como se muestran en la Tabla 2, Gráfica 1 y en los perfiles.

**Tabla 2.** Resultados promedio de las cuatro áreas que conforman la Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas.

	PACIENTES EMSP		CONTROLES		P
	Media	D.E.	Media	D.E.	
Memoria de trabajo.	492.39	234.92	316.91	67.67	<0.001
Área dorsolateral (FE).	1158.37	424.39	724.71	178.20	<0.001
Área anterior.	206.47	66.87	128.54	62.90	0.897
Área orbitomedial.	476.70	93.40	385	35.45	<0.001



**Gráfica 1.** Puntuaciones Normalizadas del área Dorsolateral (Memoria de trabajo y Funciones ejecutivas), área Anterior y el desempeño total de las cuatro áreas que conforman la Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas (Flores, Lozano y Ostrosky-Solís, 2008).

## ZONA PREFRONTAL

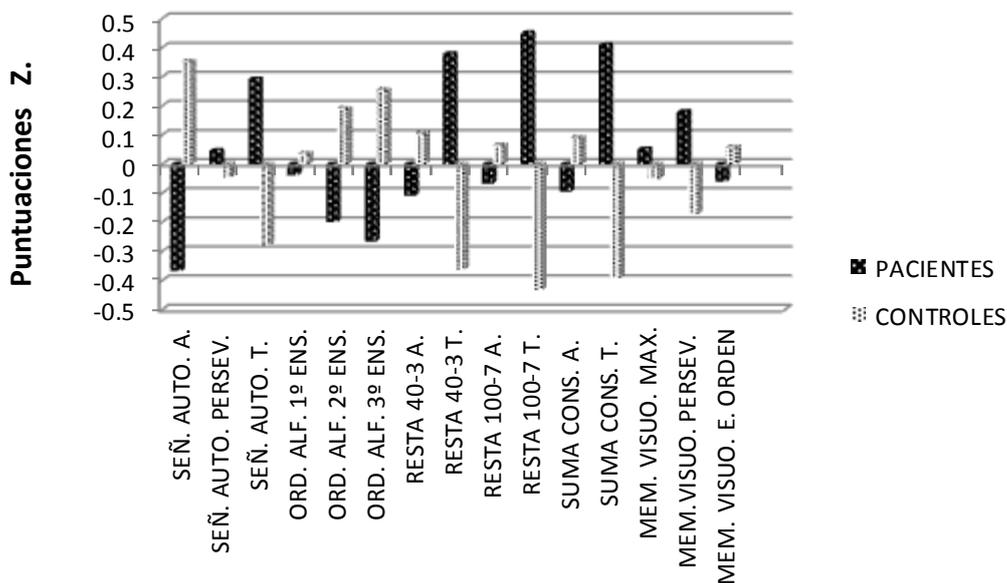
### Prefrontal dorsolateral - Memoria de trabajo.

La Memoria de trabajo incluye aquellas tareas en las cuales se requiere el mantenimiento y manipulación de información, en este caso los pacientes con EMSP, presentaron en general, un enlentecimiento en la ejecución de las tareas, en comparación con el grupo control. Esto se observó principalmente en la tarea de señalamiento autodirigido de imágenes ( $p=0.002$ ), restas en progresión de 40 menos 3 ( $p=0.001$ ) y de 100 menos 7

( $p=0.002$ ) y suma de 5 en 5 a partir de 1 ( $p=0.001$ ). Sin embargo, no se registraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles en estas tareas. El ordenamiento alfabético de palabras y en la memoria visuoespacial, se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.014$ ) en cuanto a las respuestas perseverativas de los pacientes en relación a los controles, como se observa en la Tabla 3 y en la Gráfica 2.

**Tabla 3.** Resultados de pacientes con EMSP y controles en las subpruebas de Memoria de Trabajo.

MEMORIA DE TRABAJO	PACIENTES		CONTROLES		P
	EMSP				
	Media	DE	Media	DE	
Señalamiento autodirigido A.	17.04	4.37	19.79	2.63	0.057
Señalamiento autodirigido P.	2.78	2.66	2.54	2.65	0.733
Señalamiento autodirigido T.	<b>94.91</b>	<b>71.58</b>	<b>63.08</b>	<b>28.12</b>	<b>0.002</b>
Orenamiento alfabético 1	1.34	1.15	1.41	0.65	0.076
Ordnamiento alfaético 2	1.52	2.01	2.29	1.89	0.901
Ordenamiento alfabético 3	<b>0.86</b>	<b>1.76</b>	<b>1.95</b>	<b>2.27</b>	<b>0.006</b>
Resta 40-3 A.	11.30	2.63	11.79	1.91	0.280
Resta 40-3 T.	<b>75.47</b>	<b>65.74</b>	<b>38.04</b>	<b>15.98</b>	<b>0.001</b>
Resta 100-7 A.	10.00	3.66	10.45	3.30	0.963
Resta 100-7 T.	<b>170.86</b>	<b>102.09</b>	<b>93.83</b>	<b>47.53</b>	<b>0.002</b>
Suma consecutiva A.	19.17	2.30	19.54	1.64	0.449
Suma consecutiva T.	<b>81.00</b>	<b>55.95</b>	<b>46.04</b>	<b>13.75</b>	<b>0.001</b>
Memoria visuoespacial Nivel Max.	2.95	0.82	2.87	0.79	0.621
Memoria visuoespacial Persev.	<b>0.17</b>	<b>0.49</b>	<b>0.04</b>	<b>0.20</b>	<b>0.014</b>
Memoria visuoespacial Errores de Orden.	2.95	2.38	3.20	1.93	0.112



**Gráfica 2.** Puntuaciones Z de las subpruebas de Memoria de Trabajo. Se observa un mayor tiempo de ejecución en los pacientes con EMSP en la tarea de Señalamiento Autodirigido, Restas consecutivas de 3 en 3 y de 7 en 7, así como en la suma consecutiva de 5 en 5 a partir de 1. Así como una mayor cantidad de errores perseverativos en la tarea de Memoria Visuoespacial.

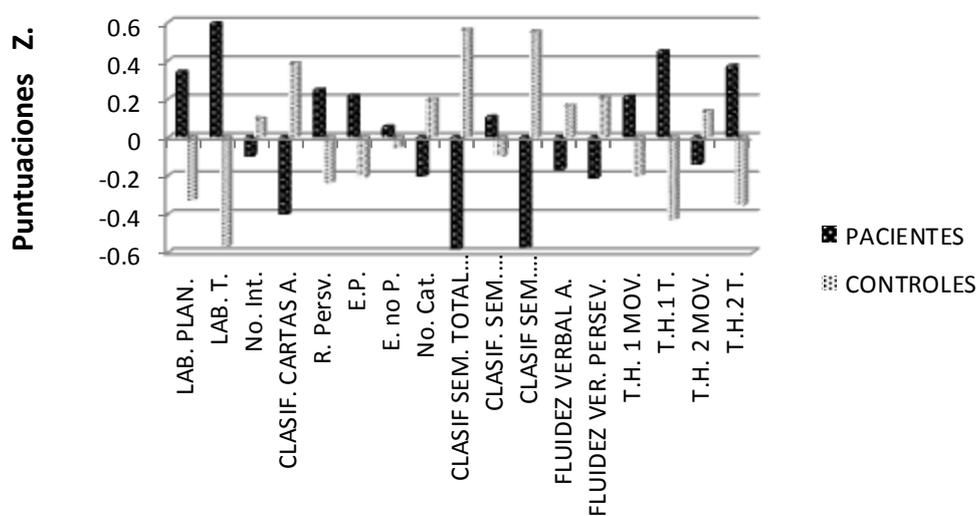
### Funciones ejecutivas – Área prefrontal dorsolateral.

En relación a las tareas que conforman el área Dorsolateral/Funciones Ejecutivas, como se muestra en la Tabla 4, se observó un bajo desempeño en la planeación de laberintos ( $p=0.002$ ) por parte de los pacientes y un enlentecimiento al realizarlos ( $p=0.001$ ). En relación a la prueba WCST los pacientes con EMSP, mostraron una mayor cantidad de respuestas ( $p=0.037$ ) y errores perseverativos ( $p=0.039$ ), así como errores no perseverativos ( $p=0.032$ ) a diferencia de los controles, en esta misma tarea los pacientes obtuvieron un menor número de categorías en relación a los controles ( $p=0.003$ ).

También se observó una pobre ejecución de los pacientes con EMSP al realizar la Torre de Hanoi con 3 fichas, registrándose una mayor cantidad de movimientos ( $p=0.008$ ), así como mayor tiempo para concluirla ( $p<0.001$ ) en relación a los controles. La demora en cuanto al tiempo de ejecución, se detectó también al efectuar la Torre de Hanoi con 4 fichas ( $p=0.002$ ), sin embargo en esta, son se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles en el número de movimientos necesarios para concluirla (Gráfica 3).

**Tabla 4.** Resultados de pacientes con EMSP y controles en las subpruebas de Funciones Ejecutivas.

FUNCIONES EJECUTIVAS DORSOLATERAL	PACIENTES EMSP		CONTROLES		P
	Media	D.E.	Media	D.E.	
Laberintos planeación	<b>3.48</b>	<b>2.77</b>	<b>1.92</b>	<b>1.50</b>	<b>0.002</b>
Laberintos T.	<b>86.65</b>	<b>46.97</b>	<b>39.88</b>	<b>19.07</b>	<b>0.001</b>
Clasificación de cartas No. Int.	112.26	21.29	116.21	18.84	0.166
Clasificación de cartas A.	64.39	14.79	76.00	12.44	0.540
Clasificación de cartas Persev.	<b>37.30</b>	<b>30.44</b>	<b>25.29</b>	<b>16.15</b>	<b>0.037</b>
Errores perseverativos	<b>30.78</b>	<b>23.22</b>	<b>22.71</b>	<b>13.09</b>	<b>0.039</b>
Errores no perseverativos	<b>17.09</b>	<b>13.17</b>	<b>15.88</b>	<b>8.79</b>	<b>0.032</b>
Número de categorías	<b>3.74</b>	<b>2.22</b>	<b>4.50</b>	<b>1.50</b>	<b>0.003</b>
Clasificación semántica Total	6.57	2.79	10.08	2.26	0.251
Clasificación semántica Promedio	5.03	1.07	4.79	1.20	0.314
Clasificación Semántica Puntaje T.	17.17	7.08	25.96	5.87	0.403
Fluidez verbal	16.35	6.70	18.46	5.79	0.361
Fluidez verbal P.	1.26	1.78	2.17	2.40	0.322
Torre de Hanoi 1 Total Movimientos	<b>13.70</b>	<b>6.97</b>	<b>11.38</b>	<b>3.73</b>	<b>0.008</b>
Torre de Hanoi 1 T.	<b>145.13</b>	<b>124.35</b>	<b>54.71</b>	<b>47.79</b>	<b>&lt;0.001</b>
Torre de Hanoi 2 Total Movimientos	25.09	17.56	30.04	18.13	0.357
Torre de Hanoi 2 T.	<b>218.26</b>	<b>189.99</b>	<b>105.92</b>	<b>82.35</b>	<b>0.002</b>



**Gráfica 3.** Puntuaciones Z de las subpruebas del área de Funciones Ejecutivas. Como se aprecia, los pacientes con EMSP, presentan una mayor cantidad de errores en la planeación de laberintos y en la elaboración de las Torres de Hanoi, asimismo requirieron de un mayor tiempo en ambas tareas. De igual forma se observan una mayor cantidad de respuestas perseverativas en la prueba WCST en los pacientes que en los controles. Así como un menor número de clasificaciones semánticas por parte de los pacientes.

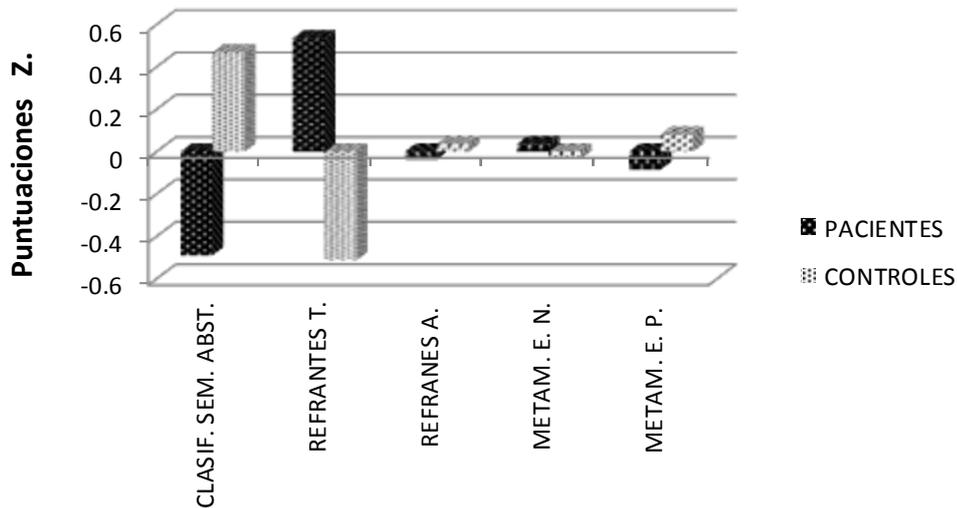
### Área prefrontal anterior.

Los resultados obtenidos de las funciones relacionadas con la corteza prefrontal anterior, no indicaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles en relación a la clasificación semántica de animales, la interpretación de refranes y el tiempo necesario para llevarlos a cabo. Asimismo no se observan diferencias significativas en la prueba de metamemoria, los resultados se pueden consultar en la Tabla 5.

Sin embargo, como se muestra en la Gráfica 4, los pacientes necesitaron de un mayor tiempo para interpretar los refranes. Generaron una menor cantidad de clasificaciones semánticas abstractas y tuvieron más errores al tratar de explicar cada refrán; además en la metamemoria se observaron más errores positivos que negativos, es decir, tienden a sobreestimar sus respuestas de aprendizaje, aunque estos datos no fueron estadísticamente diferentes.

**Tabla 5.** Resultados de pacientes con EMSP y controles en las subpruebas de la zona prefrontal anterior.

ANTERIOR	PACIENTES		CONTROLES		P
	EMSP				
	Media	D.E.	Media	D.E	
Clasificación semántica. Total	4.61	2.25	7.00	2.16	0.818
Categorías abstractas.					
Refranes T.	192.04	67.51	111.38	64.84	0.959
Refranes A.	3.74	.851	3.79	0.60	0.354
Metamemoria E.N.	3.22	3.45	3.00	2.81	0.114
Metamemoria E.P.	2.87	2.34	3.38	3.66	0.084



**Gráfica 4.** Puntuaciones Z de las subpruebas del área prefrontal anterior. Como se muestra los pacientes con EMSP, necesitan más tiempo para interpretar o dar sentido a los refrantes, asimismo presentan menos aciertos en estos. Los controles generan una mayor cantidad de clasificaciones semánticas abstractas que los pacientes. En la metamemoria, se observan más errores positivos que negativos en los pacientes.

### Área prefrontal orbitomedial.

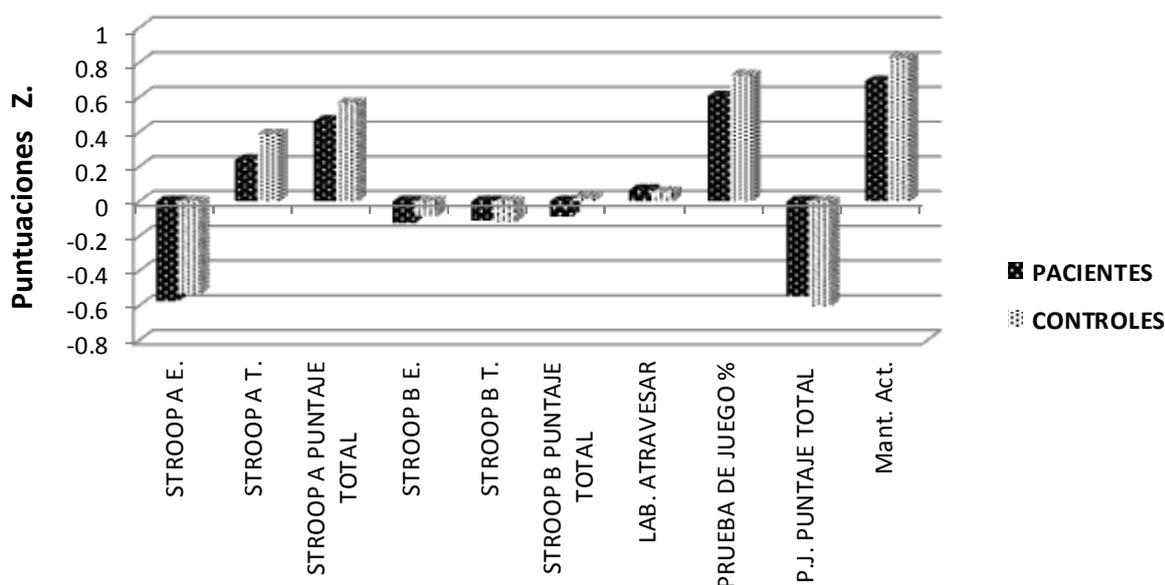
La realización de tareas implicadas en el control inhibitorio, como las pruebas de Stroop, mostraron un pobre desempeño en los pacientes. En lo que respecta a la prueba Stroop A, se detectó una mayor cantidad de errores ( $p=0.013$ ) y tiempo de ejecución por parte de los paciente en contraste con los controles ( $p<0.001$ ). Esto mismo se observó en la prueba de Stroop B, encontrando una diferencia significativa en los grupos en el número de errores ( $p=0.001$ ) y en el tiempo de ejecución ( $p<0.001$ ), así como en el puntaje total ( $p=0.002$ ), como se observa en la Tabla 6.

Por otro lado, al efectuar los laberintos, los pacientes mostraron un pobre control motor, ocasionando que atravesaran las líneas de estos, en mayor medida que el grupo control ( $p=0.002$ ).

Con respecto a la tarea de juego, que implica un proceso de riesgo-beneficio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, en el total de puntos ni en el tiempo utilizado para llevarla a cabo. De igual manera no se registraron diferencias significativas en los errores de mantenimiento implicados en la prueba WCST. A pesar de ello, en la Gráfica 5, se muestra que los pacientes con EMSP, mantienen un porcentaje menor en la elección de cartas de riesgo, en la prueba de juego que los controles. Asimismo, estos últimos presentan más errores de mantenimiento en la prueba de WCST.

**Tabla 6.** Resultados de pacientes con EMSP y controles en las subpruebas del área prefrontal orbitomedial.

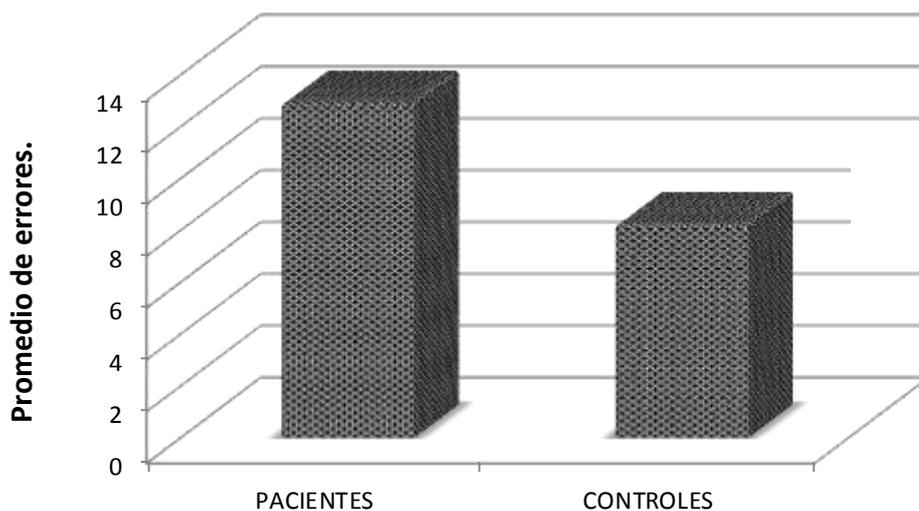
ORBITOMEDIAL	PACIENTES EMSP		CONTROLES		P
	Media	D.E.	Media	D.E.	
Stroop A E.	2.65	5.53	0.42	0.92	0.013
Stroop A T.	113.48	42.74	73.63	16.56	<0.001
Stroop A Puntaje T.	80.48	5.76	83.25	1.39	0.027
Stroop B E.	4.22	7.42	0.33	1.04	0.001
Stroop B T.	125.39	50.75	72.63	20.93	<0.001
Stroop B Puntaje T.	79.78	7.42	83.54	1.17	0.002
Laberintos Atravesar	5.35	9.18	0.88	3.05	0.002
Prueba de juego %	29.75	10.52	35.50	12.27	0.480
Prueba de juego puntaje T.	34.61	12.68	33.38	18.75	0.190
Clasificación de cartas. Errores de mantenimiento	1.00	1.94	1.46	1.35	0.889



**Gráfica 5.** Puntuaciones Z de las subpruebas del área prefrontal orbitomedial. Los pacientes con EMSP, requieren de un mayor tiempo para realizar las pruebas de Stroop. De igual forma puntúan con más errores en estas pruebas que los controles. En cuanto a la elaboración de laberintos, tienden a atravesar con mayor frecuencia las líneas de estos, que los controles. Se observa un porcentaje bajo, en la elección de cartas de riesgo en la prueba de juego, por parte de los pacientes en contraste con los controles. En la prueba de WCST, los controles presentan más errores en el mantenimiento de la actitud que los pacientes.

## 6.2. Reconocimiento de expresiones faciales emocionales.

Los resultados obtenidos en el Paradigma de Reconocimiento de expresiones faciales mostró que los pacientes con EMSP presentaron una mayor cantidad de errores en el reconocimiento de emociones en comparación con el grupo control ( $p=0.014$ ), como se observa en la Gráfica 6 y en la Tabla 7.

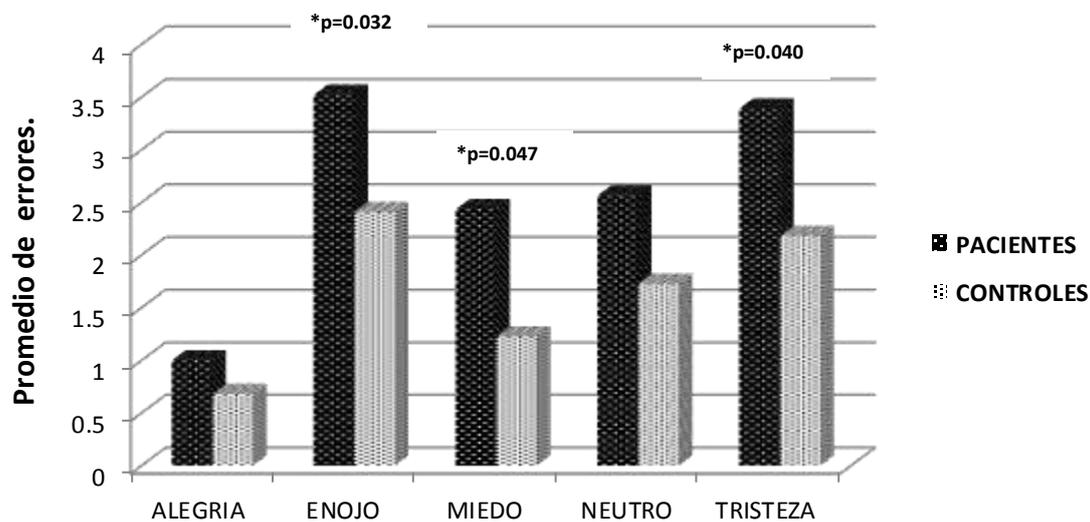


**Gráfica 6.** Frecuencia de errores en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales en pacientes con EMSP y controles.

**Tabla 7.** Resultados de pacientes con EMSP y controles en el Paradigma de Reconocimiento de Expresiones Faciales Emocionales.

	PACIENTES EMSP		CONTROLES		P
	Media	D.E.	Media	D.E.	
Errores en el reconocimiento de emociones	12.91	9.13	8.23	3.24	0.014

Asimismo como se observa en la Gráfica 7, los pacientes con EMPS, presentan más errores, al tratar identificar las cuatro emociones básicas (alegría, enojo, miedo y tristeza) y la neutra en relación a los controles. Tendiendo a equivocarse en mayor medida en las emociones negativas, principalmente en los rostros que expresan enojo, tristeza y miedo, en contraste con los rostros de alegría (Tabla 8).



**Gráfica 7.** Promedio de errores en el reconocimiento de expresiones faciales con las 5 emociones básicas en pacientes con EMSP y controles.

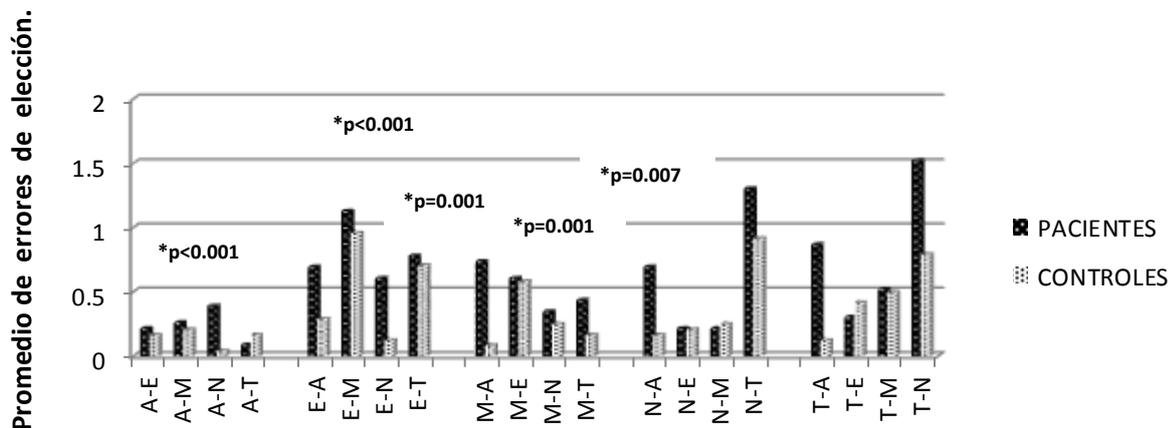
**Tabla 8.** Errores de pacientes con EMSP y controles en el paradigma de reconocimiento de expresiones faciales emocionales.

	PACIENTES EMSP		CONTROLES		P
	Media	D.E.	Media	D.E.	
<b>Alegría</b>	1.00	1.08	0.68	0.78	0.563
<b>Enojo</b>	<b>3.52</b>	<b>2.89</b>	<b>2.41</b>	<b>1.76</b>	<b>0.032</b>
<b>Miedo</b>	<b>2.43</b>	<b>2.64</b>	<b>1.23</b>	<b>1.51</b>	<b>0.047</b>
<b>Neutro</b>	2.57	2.12	1.73	1.45	0.249
<b>Tristeza</b>	<b>3.39</b>	<b>2.75</b>	<b>2.18</b>	<b>1.53</b>	<b>0.040</b>

El paradigma también permitió detectar qué expresiones faciales emocionales presentaban una tendencia a ser confundidas con otras. La misma emoción presentada en el rostro modelo. De acuerdo con ello, como se observa en la Tabla 9 y en la Gráfica 10, los pacientes presentaron un mayor número de errores de elección, principalmente en emociones negativas, mostrando diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles. Así los errores se presentaron en: Alegría-Neutro ( $p < 0.001$ ), Enojo-Neutro ( $p < 0.001$ ), Miedo-Alegría ( $p = 0.001$ ), Miedo-Tristeza ( $p = 0.001$ ), Neutro-Alegría ( $p = 0.007$ ) y Tristeza-Alegría ( $p = 0.004$ ).

**Tabla 9.** Errores de elección de emociones en pacientes con EMSP y controles en el paradigma de reconocimiento de expresiones faciales emocionales.

ERRORES DE ELECCIÓN	PACIENTES EMSP		CONTROLES		P
	Media	D.E.	Media	D.E.	
Alegría-Enojo	0.22	0.42	0.17	0.31	0.389
Alegría-Miedo	0.26	0.54	0.21	0.41	0.369
Alegría-Neutro	<b>0.39</b>	<b>0.83</b>	<b>0.04</b>	<b>0.20</b>	<b>&lt;0.001</b>
Alegría-Tristeza	0.09	0.28	0.17	0.38	0.105
Enojo-Alegría	0.70	1.86	0.29	0.85	0.083
Enojo-Miedo	1.13	1.04	0.96	0.99	0.728
Enojo-Neutro	<b>0.61</b>	<b>0.83</b>	<b>0.13</b>	<b>0.33</b>	<b>&lt;0.001</b>
Enojo-Tristeza	0.78	1.08	0.71	0.90	0.298
Miedo-Alegría	<b>0.74</b>	<b>1.68</b>	<b>0.08</b>	<b>0.28</b>	<b>0.001</b>
Miedo-Enojo	0.61	0.83	0.58	0.92	0.783
Miedo-Neutro	0.35	0.64	0.25	0.73	0.598
Miedo-Tristeza	<b>0.43</b>	<b>0.66</b>	<b>0.17</b>	<b>0.38</b>	<b>0.001</b>
Neutro-Alegría	<b>0.70</b>	<b>1.76</b>	<b>0.17</b>	<b>0.38</b>	<b>0.007</b>
Neutro-Enojo	0.22	0.51	0.21	0.50	0.911
Neutro-Miedo	0.22	0.51	0.25	0.53	0.725
Neutro-Tristeza	1.30	1.14	0.92	0.92	0.367
Tristeza-Alegría	<b>0.87</b>	<b>2.00</b>	<b>0.13</b>	<b>0.33</b>	<b>0.004</b>
Tristeza-Enojo	0.30	0.55	0.42	0.65	0.265
Tristeza-Miedo	0.52	0.73	0.50	0.51	0.054
Tristeza-Neutra	1.52	1.16	0.79	0.93	0.114

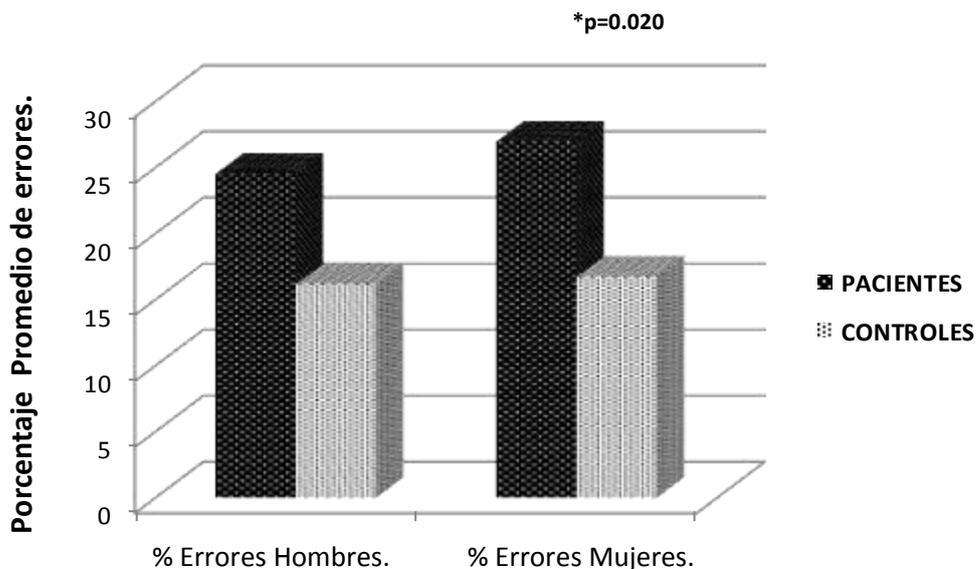


**Gráfica 10.** Promedio de errores de elección de la emoción en pacientes con EMSP y controles en el Paradigma de expresiones faciales emocionales.

Al analizar si había diferencias entre los dos grupos en la identificación de emociones en relación al sexo del estímulo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles en la identificación de emociones en rostros de mujeres, como se observa en la Tabla 10. El grupo de EMSP presentó mayor porcentaje de errores al identificar emociones en rostros de sexo femenino como se muestra en la Gráfica 11. Sin embargo al analizar las diferencias en la identificación de emociones en cuanto al sexo del estímulo, en relación al sexo del participante, no se obtuvieron resultados significativos intragrupos.

**Tabla 10.** Porcentaje de errores en la identificación de emociones relacionadas al sexo del estímulo, en pacientes con EMSP y controles.

	PACIENTES		CONTROLES		P
	EMSP				
	Media	D.E.	Media	D.E.	
Porcentaje de errores en hombres	24.52	17.49	16.18	8.50	0.059
Porcentaje de errores en mujeres	<b>26.96</b>	19.78	<b>16.73</b>	9.20	<b>0.020</b>



**Gráfica 11.** Porcentaje promedio de errores en la identificación de emociones relacionadas al sexo del estímulo, en pacientes con EMSP y controles.

### 6.3. Relación entre funciones ejecutivas e identificación de rostros emocionales.

Al correlacionar los resultados promedio de las cuatro subpruebas de la Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas con el número de errores obtenidos en la identificación de expresiones faciales emocionales de los pacientes con EMSP. Se obtuvieron correlaciones significativas en las subpruebas relacionadas con el área anterior y la identificación de la emoción de tristeza. Asimismo se obtuvo correlaciones positivas estadísticamente significativas en las subpruebas relacionadas con el área orbitofrontal y las cinco emociones, teniendo una correlación mayor con la tristeza (Tabla 11).

**Tabla 11.** Correlación de errores en la identificación de emociones y resultados promedio de Funciones Ejecutivas en los pacientes con EMSP.

CORRELACIÓN					
	ALEGRIA	ENOJO	MIEDO	NEUTRO	TRISTEZA
Total Memoria de trabajo.	.271	.377	.337	.270	.383
Total Funciones ejecutivas.	.381	.395	.387	.230	.334
Total Anterior.	.164	.358	.404	.353	<b>.440*</b>
Total Orbitomedial.	<b>.474*</b>	<b>.469*</b>	<b>.426*</b>	<b>.503*</b>	<b>.549**</b>
*. $p \leq 0.05$ .					
**. $P \leq 0.01$					

### 6.4. Ansiedad y Depresión.

Al aplicar los Inventarios de Depresión y Ansiedad de Beck, se encontró que los pacientes con EMSP presentaron un mayor grado de Depresión ( $p=0.004$ ) y Ansiedad ( $p=0.004$ ). En cuanto al grupo de pacientes, el nivel de ansiedad se detectó como severo, mientras que en el grupo control fue moderada. Por otro lado los pacientes manifestaron un nivel promedio de depresión leve y el grupo control un nivel mínimo.

Al realizar una correlación entre el nivel de ansiedad y depresión en ambos grupos. Se observó que el grado de depresión parece estar asociado con el desempeño en tareas de memoria de trabajo, así como con áreas prefrontales anteriores y orbitomediales. Y principalmente con las fallas en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales como miedo, tristeza y neutro, como se observa en la Tabla 12. El nivel de ansiedad estuvo correlacionado con funciones de las áreas prefrontales anteriores y orbitomediales, sin encontrarse alguna asociación con el reconocimiento de emociones.

**Tabla 12.** Correlación entre los niveles de depresión y ansiedad con la identificación de emociones y resultados promedio de la Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas.

CORRELACIÓN									
	Total MT	Total FE	Total Anterior	Total Orbitomedial	ALEGRIA	ENOJO	MIEDO	TRISTEZA	NEUTRO
<b>BDI</b>	<b>.336*</b>	.294	<b>.542**</b>	<b>.546**</b>	-.040	<b>.407**</b>	<b>.340*</b>	.258	<b>.558**</b>
<b>BD A</b>	.191	.250	<b>.426**</b>	<b>.361*</b>	-.166	.132	.236	.150	.268
*. p ≤ 0.05									
**p≤0.01									

Por otro lado, se analizó la correlación de las variables demográficas y clínicas de los pacientes con EMSP, en relación al desempeño en la evaluación neuropsicológica y el reconocimiento de expresiones faciales emocionales. Encontrando que el nivel de discapacidad física valorado por el neurólogo mediante el EDSS, presenta una correlación positiva media, con tareas de memoria de trabajo y referentes al área Orbitomedial (Tabla 13).

Al correlacionar el tiempo de evolución desde el primer síntoma con el desempeño neuropsicológico mediante la prueba de Pearson encontramos una correlación negativa estadísticamente significativa con el área prefrontal anterior. Al considerar el tiempo de evolución a partir del diagnóstico, no se encontraron relaciones significativas. Por otro lado en nivel de escolaridad de los pacientes se encuentra relacionado con negativamente con el reconocimiento de expresiones faciales emocionales de enojo, miedo y neutro. Finalmente la edad de los pacientes correlacionó negativamente con el área prefrontal anterior.

**Tabla 13.** Correlación entre variables demográficas con la identificación de emociones y resultados promedio de la Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas en pacientes con EMSP.

CORRELACIÓN									
	TOMT	TOFE	TOANT	TOTORB	ALEGRIA	ENOJO	MIEDO	TRISTEZA	NEUTRO
<b>EDSS</b>	<b>.420*</b>	.404	.182	<b>.441*</b>	.268	.320	.208	.143	.207
<b>1er Síntoma</b>	-.038	-.067	<b>-.424*</b>	-.180	-.136	-.129	-.029	.157	-.234
<b>Diagnóstico</b>	.186	.228	-.350	.097	.046	.139	.116	.206	-.065
<b>Escolaridad</b>	-.217	-.320	-.075	-.249	.148	<b>-.521*</b>	<b>-.420*</b>	-.246	<b>-.454*</b>
<b>Edad</b>	-.024	.000	<b>-.442*</b>	-.076	.040	.055	.039	.115	.077
*. p ≤ 0.05									
**p≤0.01									

Para analizar el valor explicativo que cada variable presenta en la enfermedad de EMSP. Se realizó un análisis factorial con rotación varimax. Los resultados arrojaron cuatro factores que consiguen explicar un 72% de la varianza de cada una de las variables. Como se puede apreciar en la Tabla 14, el primer factor estuvo constituido por las variables Miedo, Neutro, Tristeza, Enojo, Orbitomedial y Anterior. Este factor parece reflejar la dimensión “Emocional” dentro de la enfermedad. El segundo factor recogió el grupo de las variables Funciones Ejecutivas, Memoria de Trabajo, Orbitomedial, EDSS y Alegría, por lo que podría representar “La funcionalidad cognitiva y física”. El tercer factor estuvo conformado por las variables Tiempo de la Enfermedad desde el primer síntoma, Tiempo de la enfermedad desde el diagnóstico y la Edad del paciente, lo que nos hablaría en general del “tiempo de la enfermedad aunado con la edad del paciente”. Por último, el cuarto factor estuvo formado por dos variables Depresión y Ansiedad, que implicaría el “estado de ánimo”.

**Tabla 14.** Matriz de variables rotadas.

	<b>FACTOR 1</b>	<b>FACTOR 2</b>	<b>FACTOR 3</b>	<b>FACTOR 4</b>
<b>Miedo</b>	.834	Funciones Ejecutivas .866	Años de Síntoma .872	BIA .724
<b>Neutro</b>	.832	Memoria Trabajo .828	Años de Diagnóstico .838	BID .540
<b>Tristeza</b>	.824	Orbitomedial .728	Edad .704	
<b>Enojo</b>	.762	EDSS .626		
<b>Anterior</b>	.515	Alegría .535		

## Capítulo 7

# DISCUSIÓN

En el presente estudio se planteó principalmente a) Describir el perfil neuropsicológico de las FE en pacientes con EMSP, comparado con un grupo control, b) Analizar el reconocimiento de emociones básicas en expresiones faciales, en pacientes con EMSP y un grupo control, c) Detectar cuáles emociones se les dificulta reconocer a los pacientes con EMSP y d) Describir el grado de depresión y ansiedad en pacientes con EMSP.

En el primer caso, las evaluaciones que conformaron la Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas, incluyeron aquellas habilidades relacionadas con las áreas de la corteza prefrontal dorsolateral, anterior y orbitomedial. Con excepción del área anterior, las demás áreas presentaron una diferencia estadísticamente significativa, donde el grupo de pacientes tuvo un desempeño menor.

En general, encontramos que los pacientes con EMSP presentaron un enlentecimiento cognitivo al ejecutar diferentes tareas, sobre todo en las que requerían de la memoria de trabajo. También se detectaron dificultades en la planeación, conductas o respuestas perseverativas, problemas en la formación de conceptos y categorías, así como alteraciones en el pensamiento abstracto y primordialmente se detectó poco control inhibitorio, relacionado este con áreas orbitomediales. En relación al procesamiento emocional, se observó que los pacientes presentan dificultades en reconocer expresiones faciales emocionales con valencia negativas, como enojo, miedo y tristeza.

La falta de rapidez en el procesamiento de la información ha sido una característica descrita en los pacientes con EM desde los primeros estudios de neuropsicología; uno de los estudios más relevantes al respecto es el de Rao y cols. (1991) quienes encontraron que el 43% de una muestra de 100 pacientes con EM, de los cuales 19 presentaban un curso progresivo, mostraron alteraciones cognitivas primordialmente en la velocidad de procesamiento. Esto mismo fue reportado en un estudio en donde se comparó la ejecución de tareas neuropsicológicas de pacientes en curso primario y secundario progresivo, donde se encontró que la ejecución de estos últimos fue menor, predominando un enlentecimiento cognitivo (Foong, 2000). Por otro lado, Arnett y cols. (2007) reportaron que este enlentecimiento es generalmente observado en estos pacientes al necesitar más tiempo de lo habitual para comprender una instrucción o pensar en las respuestas correctas en una gran variedad de circunstancias, lo cual repercute de manera directa en la evaluación de distintas funciones cognitivas, de tal forma que la disminución en la ejecución de las

pruebas cronometradas podría no ser debida a la alteración en la función, sino a fallas en la velocidad de procesamiento. En relación a esto, en nuestro estudio, observamos el déficit en la velocidad del procesamiento principalmente en tareas relacionadas con la memoria de trabajo, es decir, al mantener y manipular información de manera temporal, sin embargo la ejecución de los pacientes con EMSP en estas pruebas no sufrió deficiencias en la precisión de la respuesta en relación al grupo control. Otras de las tareas en las que se vio comprometido el tiempo de ejecución fueron las que requerían de una planeación previa para ser ejecutadas, como es el caso de los laberintos y la torre de Hanoi. Distintos estudios (Rao y cols., 1991; Gribsby y cols., 1994; Arnett y cols., 2007) han demostrado que la lentitud generalizada de la velocidad del procesamiento en estos pacientes se debe a diferencias en el tiempo de decisión y no a diferencias en el tiempo de reacción. Sugieren además que el ejecutivo central (un componente de la memoria de trabajo localizado anatómicamente en el lóbulo frontal) podría estar alterado en los pacientes con EM y éste sería el responsable de los déficit en la velocidad del procesamiento de la información, lo que afecta de forma secundaria a otras funciones cognitivas (D'Esposito, Onishi, Thompson, Robinson, Armstrong, Grossman, 1996). Por otro lado se ha descrito también una correlación entre los grados de atrofia del cuerpo calloso y la velocidad de procesamiento de la información (Alberca y cols., 2006), confirmando que, probablemente esté déficit mantenga una relación estrecha con el daño a la sustancia blanca, que ocasiona la continua pérdida de mielina, lo que genera fallas en el paso de información neuronal, haciéndola cada vez más lenta.

La memoria de trabajo en los pacientes de este estudio, como se mencionó, se vio afectada en gran parte por fallas en la velocidad de procesamiento, a pesar de no haberse registrado diferencias estadísticamente entre el grupo de pacientes y controles en la ejecución de algunas tareas como fue el caso del señalamiento autodirigido, el ordenamiento alfabético y el cálculo mental. A diferencia de estas, se detectó deficiente el desempeño de los pacientes en la memoria de trabajo principalmente ante información visuoespacial, tendiendo a manifestar respuestas perseverativas. Las alteraciones en la memoria de trabajo visuoespacial previamente ya había sido reportadas en otras investigaciones realizadas por Foong y cols. (1997; 2000). En la primera se evaluó a 28 pacientes con un curso secundario progresivo, mediante tareas relacionadas a funciones ejecutivas, encontrándose que en la prueba de los cubos de Corsi el grupo de pacientes presentaban una mayor cantidad de errores que los controles. De acuerdo con los autores estos déficits no se encuentran relacionados con la falta de estrategias o un pobre recuerdo inmediato. Mientras que el segundo estudio comparó la ejecución de pacientes con un curso primario y secundario progresivo; encontrando que estos últimos puntuaban significativamente peor

que los primeros en tareas de memoria de trabajo visuoespacial. Por otro lado Rao y cols. (1993) refieren que las alteraciones en la memoria de trabajo derivan de un déficit en el funcionamiento del bucle fonológico, mientras que D'Esposito y cols. (1996) sostienen que la alteración podría ser secundaria a una alteración del ejecutivo central. En este sentido quizá hablaríamos de alteraciones en la agenda visuoespacial que propone Baddeley (2000) en su teoría sobre la memoria de trabajo, en la que describe a la agenda visuoespacial como un equivalente al bucle fonológico, sólo que su cometido se centra en mantener y manipular imágenes visuales, lo cual probablemente se encuentre afectado en estos pacientes. Ahora bien, en relación a las respuestas perseverativas encontradas en el presente estudio ante tareas de memoria de trabajo, Cohen (1992; 1996) propone que diferentes procesos cognitivos, como la memoria de trabajo, están implicados en el control cognitivo, sin embargo al presentar lesiones frontales no logran utilizar la información nueva o contextual para inhibir respuestas que previamente eran adecuadas, manifestando así perseverancia. En relación a ello, también se encontró en los pacientes de este estudio, una tendencia a señalar figuras que previamente habían señalado en un ensayo anterior, lo cual también se le conoce como inercia patológica.

Esta dificultad para dejar de responder ante estímulos previamente relevantes, también fue registrada de manera significativa en nuestros pacientes, al realizar la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST). Este tipo de respuestas, específicamente en esta prueba, ha sido descrita por diferentes estudios (Rao y cols., 1991; Arnett y cols., 1994; Foong y cols., 1997; 2000; Beatty y cols., 1996), al evaluar a los pacientes con EM en los tres tipos de evolución, coincidiendo en que este tipo de respuestas son más frecuentes en pacientes con cursos progresivos. Arnett y cols. (1994), describieron por medio de imágenes de resonancia magnética una correlación significativa entre las lesiones del lóbulo frontal y una pobre ejecución en prueba de Wisconsin, al evaluar a siete pacientes con lesiones predominantemente frontales y siete pacientes con lesiones difusas. Ellos encontraron que los pacientes con lesiones difusas generaban menos categorías y cometían más errores, mientras que los pacientes con lesiones frontales focales presentaban principalmente respuestas perseverativas, en promedio el doble que el grupo con lesiones difusas y el grupo control. A partir de ello, se puede creer que los pacientes evaluados en nuestro estudio presentan poca flexibilidad mental. Y que de acuerdo con Norman y Shallice (1982) esto puede explicarse mediante el sistema atencional supervisor (SAS), análogo al sistema ejecutivo central de Baddeley (2000). El cual es un sistema en el que se llevan a cabo tareas cognitivas en las que interviene la memoria de trabajo, y que realiza operaciones de control y selección de estrategias, activándose ante tareas novedosas para las que no se tiene solución conocida y que al verse afectado genera

respuestas perseverativas. Representando así la dificultad en los pacientes para poder cambiar de set o de categoría, inhibiendo así una respuesta previamente habitual o adecuada y generar respuestas nuevas, formando por ende, un número menor de categorías en contraste con los controles

Asimismo, este modelo plantea que para activar al SAS, es preciso poner en acción procesos ejecutivos de anticipación, selección de objetivos, planificación y monitorización. Lo cual quizá podría explicarnos también las dificultades encontradas en los pacientes de este estudio al realizar tareas que implicaban estrategias de planeación o de anticipación, como fue el caso de los laberintos y las torres de Hanoi, en donde se obtuvo un pobre desempeño en relación a los controles. Esto mismo se ha visto en otros estudios como el de Foong y cols. (1997) y Denney y cols. (2005) quienes evaluaron habilidades de planeación mediante la torre de Londres en los tres cursos de evolución de la enfermedad. En el caso del grupo con fase secundaria progresiva, conformado por 28 pacientes, se reportó que a pesar de que se encontraron anomalías en la planeación, estas se debieron en parte al tiempo de ejecución que requerían los pacientes, tal como se observó en nuestro estudio. Sin embargo, ellos comentaron que los pacientes con EM difirieron de los controles, de manera estadísticamente significativa en su desempeño en esta prueba, al aumentar el grado de dificultad, contrario a lo registrado en nuestros pacientes que al llevar a cabo la torre de Hanoi con tres y cuatro fichas, mostraron una mayor dificultad para elaborar la primera. Esto quizá nuevamente confirme el fallo en la funcionalidad del SAS, dado que este tipo de tareas es novedoso tanto para los pacientes como para los controles y es necesario mantener una adecuada actualización (memoria de trabajo) en cada uno de los movimientos, sin perder de vista la meta final, disponiendo así de los procesos ejecutivos de anticipación, selección de objetivos, planificación y monitorización. Ahora bien, como se mencionó, en la torre de Hanoi con cuatro fichas no hubo diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles, lo cual quizá esté relacionado con un aprendizaje inicial, que de ser así contrapone lo establecido por De Luca y cols. (1994) quienes sugieren que como parte de las alteraciones en memoria encontradas en estos pacientes, conlleve un compromiso en el aprendizaje, sin embargo esto lo establece ante estímulos verbales, no así en tareas que requieren una secuencia de movimientos, quizá allí resida la diferencia, es decir, probablemente haya un mayor déficit en el aprendizaje verbal que en relación a aspectos motores.

Como se ha mencionado, las deficiencias mostradas por los pacientes al realizar los laberintos y la Torre de Hanoi, quizá esté relacionada con la afectación en la velocidad de procesamiento tanto cognitiva (Foong y cols., 1997; Denney y cols., 2005) como física, es decir, además de que nuestros pacientes manifiestan una lentitud para pensar en las

respuestas, intervino además un factor sintomático físico como la debilidad en las extremidades superiores, que generó torpeza al manipular las fichas, en el caso de la torre de Hanoi y al utilizar el lápiz, en los laberintos. Asimismo algunos pacientes presentaban temblor intencional, lo que provocaba el toque y/o traspaso de las líneas de los laberintos.

De acuerdo con lo anterior, nuestro estudio aporta evidencia en relación a lo establecido por diferentes autores (Rao y cols., 1991; Foong y cols., 1997: 2000; Zakzanis, 2000; Andreu-Catalá y cols. 2008) quienes coinciden en que uno de los aspectos ejecutivos más comprometidos en los pacientes con EMSP, es el pensamiento abstracto y la resolución de problemas. De acuerdo con Brassington (1998) y Andreu-Catalá y cols. (2008) estas evidencias neuropsicológicas se deben a un grado de deterioro o evolución de la enfermedad correspondiente a un curso secundario progresivo, en el que las lesiones ya generen una afectación severa a los axones mediante la desmielinización, en donde probablemente ya es inherente la desconexión o ruptura de fibras que conectan los lóbulos frontales con estructuras subcorticales.

Las alteraciones de las proyecciones de la zona frontal sobre estructuras subcorticales, están relacionadas además con otro síntoma disejecutivo observado en los pacientes de este estudio, característico de conductas que implican la pérdida de control inhibitorio propio de lesiones orbitomediales. Así, en situaciones de competencia entre estímulos, como fue el caso de la prueba de Stroop. En donde es necesario inhibir una respuesta habitual (leer palabras) por una solicitada por el evaluador (mencionar el color en el que se encuentran impresas), los pacientes mostraron un desempeño inferior, en relación con los controles. Lo que nos habla de una evidente dificultad para inhibir información no relevante a favor de otros estímulos menos habituales (Cohen y cols., 1993) así como poco control en las interferencias procedentes de los sistemas sensoriales que no se relacionan con la acción a desarrollar. Es decir, los estímulos que llegan a la corteza prefrontal procedentes de las áreas sensoriales de la corteza posterior, en el curso de una acción dirigida a un fin son inhibidos desde zonas orbitomediales, sin embargo al verse afectadas las vías de información es difícil suprimir los inputs internos y externos que pueden interferir en la conducta o en la cognición. El proceso de inhibición también está vinculado con las habilidades que modula el SAS, pudiendo inferir que así como se encuentran alteradas, la memoria de trabajo, la capacidad de actualizar información nueva y alternar procesos cognitivos, esta función tenderá a verse afectada con mayor probabilidad. Pues como plantean Norman y Shallice (1982), estos procesos parecen estar íntimamente interrelacionados, formando parte del conjunto de elementos que son modulados por el SAS o el sistema ejecutivo central, en donde al afectarse alguno, probablemente interfiera en el funcionamiento de otro.

En torno a ello, la pérdida del control inhibitorio encontradas en nuestros pacientes, también han sido reportados por diferentes estudios (Foong y cols., 2000; Denney y cols., 2005; Andreu-Catalá y cols. 2008), puntualizando además que en este tipo de tareas, las diferencias más significativas en relación a los controles residen en el tiempo de ejecución en las tres etapas de la prueba, es decir, al leer las palabras como tal; al denominar los colores y al presentarle al participante las palabras pintadas con un determinado color, en donde tiene que mencionar únicamente el color, evitando leer las palabras. En nuestro estudio, la Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas, sólo incluye la última etapa de la prueba original, sin embargo también encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo requerido por los pacientes y el grupo control, requiriendo el primero casi el doble de tiempo.

De igual forma, se observó que los pacientes presentaban reacciones inmediatas e incluso inadecuadas a estímulos externos, como fue el caso de una paciente, que cada vez que terminaba una prueba, gritaba a manera de elogio hacia sí misma. Estos hechos quizá puedan confirmar la relación etiológica común entre las lesiones frontales, el deterioro de ciertas funciones ejecutivas y los cambios conductuales y afectivos (euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad etc.), muchos de ellos encontrados en nuestros pacientes. Estas alteraciones pueden propiciar agresividad verbal, con importantes consecuencias afectivas y sociales (García-Moreno y cols., 2004; Benedict, Fisher, Archival, C.J., Arnett, P.A., Beatty, W.W., Bobholz, J., y cols., 2002).

Por otro lado, la corteza orbitomedial, además de estar vinculada con el funcionamiento inhibitorio y factores sociales, está relacionada con procesos emocionales, pues como se revisó presenta importantes conexiones con la amígdala. En este sentido resulta de especial interés la hipótesis del Marcador Somático (MS) de Damasio (2006), quien trata de explicar el papel de las emociones en el razonamiento y la toma de decisiones (relacionados con las FE). Según este autor, la toma de decisiones está guiada por respuestas emocionales (respuestas somáticas) que anticipan las consecuencias de las distintas alternativas y marcan la elección más favorable o adaptativa. De tal forma que una situación concreta quedaría marcada somáticamente como agradable o desagradable en función de las consecuencias (positivas o negativas). En este sentido, se observó que los pacientes con EMSP ante una prueba de toma de decisiones comprendida en la Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas, conductualmente expresaban poca preocupación ante la elección de las tarjetas que le generaban una pérdida de puntos comparado con los controles. A pesar de ello, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de riesgo, como se hipotetizaba, es decir, los pacientes no tendían a elegir las tarjetas con un mayor puntaje que a su vez traían como consecuencia una pérdida mucho

mayor de puntos, sino que mantuvieron una elección aleatoria y en algunos casos un tanto automática, es decir, se regían por un orden numérico ascendente, a pesar de que previamente se les aclaraba que la elección de sus tarjetas podía ser aleatoria y con la frecuencia que quisieran. En relación a ello algunos estudios recientes aún no es muy consistentes, pues mientras algunos autores argumentan que la habilidad en la toma de decisiones en los pacientes con EM se encuentra preservada en los primeros años de la enfermedad (Simioni, Ruffieux, Kleeberg, Bruggimann, Annoni, Schlupe., 2008) otros manifiestan que si existe un desempeño menor entre estos y los controles (Roca, y cols., 2008), incluso algunos lo consideran como la presencia de un síntoma aislado en estos pacientes (Simioni, Ruffieux, Kleeberg, Bruggimann, du Pasquier, Annoni, Schlupe, 2009). En un estudio realizado por García-Molina y cols., (2008) mediante la prueba de Iowa, en una muestra de 18 pacientes, siete con un curso recurrente-remitente y cuatro con un curso secundario progresivo, se encontró que la ejecución de los pacientes fue sensiblemente inferior a la realizada por el grupo control, puntualizando que ambos grupos realizaban los primeros 20 ensayos de manera similar, sin embargo se comenzaban a observar diferencias en el grupo con EM en ensayos posteriores. De acuerdo con los autores ambos grupos mostraron un aprendizaje de la mecánica de la prueba, aunque las puntuaciones obtenidas de los controles eran sensiblemente superiores a las logradas por el grupo EM. Ellos argumentan que la elección al inicio de la prueba de cartas de las tarjetas desfavorables no puede interpretarse como un déficit en la toma de decisiones, sino como el resultado lógico del proceso de exploración que se realiza al principio de la prueba.

Asimismo en otro estudio llevado a cabo por los mismos autores (García-Molina y cols., 2009) con una muestra de 18 pacientes, nueve con un curso primario progresivo y 10 con un curso secundario progresivo, confirman que los déficits en la prueba de toma de decisiones de Iowa en el grupo de EM se deben a dificultades en la capacidad para establecer relaciones estímulo-recompensa, así como la habilidad para extinguir respuestas previamente aprendidas que ya no son requeridas para una nueva tarea. Por lo que se explica que la realización de esta tarea implica el aprendizaje de contingencias propias de cada tarjeta, logrando invertir el aprendizaje inicial e inhibir la propensión de seleccionar las tarjetas con un mayor número de castigo o sustracción de puntos. Según algunos estudios tanto la amígdala como la corteza orbitofrontal participan en respuestas de contingencia ante estímulos, por lo que estas estructuras han mostrado operar como dos componentes de un sistema, que al verse afectado o tras alguna lesión, que provoque una desconexión entre estas, se produzcan las alteraciones mencionadas (Baxter, Parker, Lindner, Izquierdo, Murray, 2000).

Basándonos en las propuestas de estos últimos estudios, quizá una de las posibles explicaciones que tendríamos para justificar la falta de significancia estadística en esta prueba, es que a diferencia de la prueba de Iowa, la evaluación aplicada a nuestros pacientes no involucró un reforzador económico material como tal, sino que a partir de las fichas que elegía, el participante se percibía con una cierta cantidad de puntos, aún sin conocer exactamente la suma de estos. Por lo que creemos que quizá al no presentarle un reforzador monetario como tal, la sustracción de puntos no parece ser tan significativo para el paciente, puesto que su pérdida se limitaba a ser imaginaria. Por otro lado, quizá también podríamos explicar las deficiencias conductuales mostradas por los pacientes, mediante posibles desconexiones entre estas dos áreas como consecuencia de una pérdida importante de mielina, secundarias a lesiones en la sustancia blanca, las cuales han ido deteriorando las vías o fibras a lo largo de la enfermedad. Ahora bien, a nivel neuropsicológico estas respuestas pueden ser explicadas a través de la Hipótesis del Marcador Somático, pues de acuerdo con estos autores, los sujetos normales asignan diferentes valores emocionales a las tarjetas en función a sus experiencias previas de recompensa y castigo con las mismas. Este aprendizaje emocional permite que el sujeto genere respuestas emocionales que anticipan las consecuencias que se derivan de seleccionar cartas desfavorables, lo cual no se observa precisamente en los pacientes de este estudio, mostrando respuestas, como ya se mencionó, automáticas y un tanto perseverantes. Esto probablemente coincida con algunos pacientes evaluados por Damasio, que presentaban un daño cerebral adquirido en la corteza ventromedial, y manifestaban dificultades para expresar emociones. Si este es el caso, como menciona García-Molina (2009) los pacientes con EMSP de este estudio quizá sí comprendan la lógica del juego, sin embargo les es difícil desempeñarlo de manera asertiva debido a fallas en la alternancia cognitiva así como en la inhibición de respuestas previas, anteriormente descritas, aunado a importantes deficiencias en el componente emocional, el cual parece ser el elemento director en la ejecución de esta prueba.

Así, como se ha ido mencionando, la corteza orbitofrontal está directamente relacionada con el procesamiento e interpretación de información social, personal y emocional y las lesiones que afectan a dicha región cerebral producen cambios de personalidad, dificultad para entender y seguir normas sociales, cambios conductuales, dificultad para procesar emociones e incapacidad para valorar las consecuencias de las decisiones tomadas. Y es precisamente esta área la que encontramos con mayor afectación en los pacientes de este estudio.

Ahora bien, considerando a la corteza orbitofrontal como región clave en la toma de decisiones de acuerdo con Damasio (2006), puede suponerse que ésta sea una área

integradora de aspectos cognitivos y emocionales. Tal como lo establece Zelazo (2003) quien a partir de sus hallazgos obtenidos en estudios sobre el desarrollo de las funciones ejecutivas y la maduración de la corteza prefrontal propone que hay dos tipos de procesos ejecutivos, aquellos aspectos ejecutivos puramente cognitivos (*cool executive functions*) implicados principalmente en áreas dorsolaterales y anteriores; y los aspectos ejecutivos de carácter emocional (*hot executive functions*) que están relacionados con la zona orbitomedial, permitiendo llevar a cabo un adecuado procesamiento emocional.

Damasio (2006) define a la emoción como un estado interno que provoca cambios tanto fisiológicos (somáticos, viscerales y endocrinos) como neuropsicológicos (cómo interpretamos cognitivamente lo que percibimos somáticamente) que generan ciertas expresiones motoras y/o conductuales. Estas últimas son manifestadas a través de expresiones faciales o movimientos corporales. A partir de ello, decidimos evaluar el procesamiento emocional en pacientes con EMSP mediante el reconocimiento de expresiones faciales emocionales. Además de que algunos estudios (Honrak y cols. 1996; Damasio, 2006) han relacionado los déficits en el reconocimiento facial de emociones con la corteza prefrontal, argumentando que los sectores ventromediales juegan un papel esencial en la regulación e interpretación de la emoción (Adolphs, 2002). Por lo que Damasio aboga que es la corteza orbitomedial juega un importante papel en el reconocimiento de las emociones más que el experimentarlas, dando así un sentido cognitivo a lo que se está percibiendo o experimentando (Damasio, 2006).

Así, al evaluar a los pacientes con EMSP de este estudio encontramos que presentan alteraciones en general en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales en contraste con los controles, existiendo una mayor dificultad por parte de los pacientes para identificar expresiones faciales con una valencia emocional negativa, principalmente de enojo, miedo y tristeza. Hasta ahora las investigaciones del procesamiento emocional en este tipo de pacientes son muy recientes y escasas. En uno de los primeros estudios al respecto, se llevó a cabo en 21 pacientes con EM con un curso progresivo, evaluando el reconocimiento emocional, mediante una tarea en la que tenían que parear las expresiones faciales de un estímulo con otro. En este estudio se evidenciaron significativas alteraciones en el reconocimiento emocional en relación a los controles. Explicando que estos resultados posiblemente se debían a déficit visuales, dificultando así la identificación de rostros (Beatty y cols. 1989). Posteriormente Berneiser y cols. (2009) evalúan el reconocimiento de expresiones faciales emocionales en 61 pacientes con EM mediante la quinta subprueba de la Batería Afectiva de Florida (FAB). Reportando nuevamente que sí existen alteraciones en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales en estos pacientes, sin embargo se

encontró que estas no son atribuidas a déficits en la identificación de rostros, como previamente se había planteado.

Finalmente Krause y cols. (2009) llevan a cabo un estudio en 61 pacientes con EM, mediante resonancia magnética funcional, considerando las lesiones cerebrales de estos pacientes y correlacionándolas con la habilidad de reconocer expresiones faciales emocionales evaluadas a través de la FAB, observando que las dificultades en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales se limitaba a emociones negativas como tristeza, miedo y enojo, confirmando así, mediante nuestro estudio, lo encontrado por estos autores. Asimismo ellos observaron mediante las imágenes de resonancia magnética funcional que la activación cerebral de los pacientes ante estas emociones se encontraba disminuida principalmente en el área insular y en la corteza prefrontal ventrolateral en contraste con el grupo control. Además reportaron una asociación entre estas áreas y los déficits encontrados en tareas de resolución de problemas. De igual forma encontraron una correlación entre la precisión en que se llevaron a cabo las tareas y lesiones de la sustancia blanca en el lóbulo temporal izquierdo. Concluyendo que los déficits en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales se debe a la interrupción de las vías que interconectan las áreas asociadas con el procesamiento emocional y la corteza prefrontal.

Por otro lado algunos estudios de imagen han revelado una considerable activación de la corteza orbitomedial ante múltiples expresiones faciales, principalmente para expresiones faciales de enojo (George y cols., 1993). Asimismo un estudio con PET encontró un incremento en la activación de la corteza orbitomedial y el cíngulo anterior ante rostros con expresiones emocionales de enojo (Blair y cols., 1999). Algunas otras evidencias concuerdan que estas dos áreas están involucradas en el procesamiento de expresiones emocionales de miedo y enojo. Puesto que estas dos emociones implican una importante activación autónoma (Blair y cols., 1999).

En relación a ello, hasta ahora existe una clara evidencia de que algunas regiones orbitofrontales o ventromediales están implicadas en el proceso del reconocimiento de expresiones faciales emocionales, sin embargo, mencionar con precisión que emociones son específicas de cada área aún sigue siendo inespecífico. Algunos estudios han asociado sectores mediales y ventrales en el proceso de las emociones como miedo y enojo, sugiriendo además que estas, pueden estar siendo procesadas en el hemisferio derecho (Adolphs, 2002).

Es importante tener en cuenta lo anterior, debido a que probablemente los hallazgos obtenidos en previas investigaciones puedan explicar lo encontrado en este estudio, en relación a las dificultades que tienen los pacientes con EMSP en reconocer emociones de

enojo, miedo y tristeza. Lo cual quizá se deba a un daño en zonas orbitofrontales como lo explican algunos autores, sin embargo es aventurero aún confirmar estas hipótesis. En primera por que quizá haya otros factores etiológicos de la EM que aún se desconocen, que estén relacionados con esta deficiencia, y por que las lesiones muchas veces se distribuyen de manera difusa en el cerebro, afectando a diferentes áreas relacionadas con procesos emocionales básicos y que al verse alterados, inminentemente afectaran a procesos cada vez más elaborados hasta llegar a la corteza prefrontal, donde será conductualmente evidente su afectación. Hasta ahora lo más sustentable en torno a la enfermedad ha sido la evidencia de la pérdida de mielina que al paso del tiempo degenera fibras o vías cerebrales importantes, y es a partir de este supuesto nosotros basamos nuestros resultados tanto a nivel cognitivo como emocional. Y que de acuerdo a nuestros resultados, parece ser que el perfil neuropsicológico en pacientes con EMSP, presenta deficiencias principalmente a nivel emocional o de interpretación de emociones.

En cuanto al estado de ánimo, los pacientes con EMSP presentan una depresión leve y una ansiedad severa. En relación a ello, algunos estudios han argumentado que estas alteraciones en el estado de ánimo pueden asociarse con cuestiones exógenas. La primera de ella puede estar en función al conocimiento del diagnóstico, el cual refiere a una enfermedad crónica, que implicará en algún momento limitantes físicas y cognitivas, que interferirán en las actividades habituales del paciente, y por tanto, en su calidad de vida (Richter, Wener, Heerlein, Sauer, 1998; Arnett y cols., 2002).

Arnett y cols. (2002) especifican que la depresión parece estar implicada en los déficits cognitivos mostrados por los pacientes con EM. Sin embargo esta relación entre depresión y el funcionamiento cognitivo, aunque no siempre ha sido observada, sobre todo en pacientes con un curso recurrente-remitente (Ruggieri y cols., 2003; Nieto, Sánchez, Barroso, Olivares, Hernández, 2008; Cerezo y cols., 2009), probablemente mantenga una mayor relación en pacientes con cursos progresivos, debido a la asociación de estos con alteraciones en las funciones ejecutivas. Entre los estudios que quizá puedan mantener esta hipótesis se encuentra el de Denney y cols. (2004) quienes encontraron que la depresión probablemente contribuya en los déficits en funciones ejecutivas. En el estudio de Arnett se encontró una correlación entre la depresión y la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento así como con capacidades de aprendizaje y memoria. En lo que respecta a nuestro estudio, encontramos resultados similares, puntualizando una asociación entre los niveles de depresión con tareas de memoria de trabajo así como con habilidades relacionadas con el área prefrontal anterior y orbitomedial. En relación a esta última se encontró una correlación con las deficiencias en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales de enojo, miedo y neutro.

Algunos estudios sugieren que la depresión mantiene una relación estrecha con el grado de desmielinización cerebral. Sabatini y cols. (1996) encontró que la desconexión entre áreas corticales y subcorticales, contribuyen a la depresión en la enfermedad de EM. De igual forma Bakshi y cols. (2000) han mencionado que la desconexión cortico-subcortical causada por lesiones en la sustancia blanca frontal y parietal (independientemente de la discapacidad neurológica), quizá se encuentre contribuyendo en el estado de ánimo depresivo en estos pacientes.

Por otro lado, la ansiedad observada frecuentemente en estos pacientes, ha recibido muy poca atención, considerándose en gran parte como una comorbilidad paralela a la depresión, estimando que el 36% de los pacientes con EM la experimentan (Korostil, Feinstein, 2007). Los altos niveles de ansiedad están relacionados generalmente con la cantidad de eventos estresantes a los que los pacientes se enfrentan, debido en gran parte a sus limitantes físicas, sumándose a la incertidumbre que les ocasiona la evolución de la enfermedad, pues algunos pacientes suelen reflejarse en otros pacientes con EM quienes su deterioro físico es aún mayor, desencadenándose pensamientos de miedo y angustia ante el futuro (Janssens y cols., 2003; Juszczak y cols., 2009).

Debido a la falta de investigaciones al respecto, la relación entre la ansiedad y las alteraciones cognitivas en los pacientes con EM, no han sido estudiadas extensamente. Entre los pocos estudios se encuentra el de Stenager y cols. (1994) quienes encontraron una relación entre los niveles de ansiedad y la ejecución de la prueba neuropsicológica Trail Making Test en pacientes con EM. Sin embargo, otras investigaciones no han encontrado relaciones entre la presencia de ansiedad y deterioro cognitivo, a pesar de reportar cierta tendencia (Korostil y cols., 2007). Hasta ahora la ansiedad ha sido vinculada con déficits en la velocidad de procesamiento y ante estímulos de amenaza o información negativa (Beck, Clark, 1997). En nuestro estudio encontramos que la ansiedad mantiene una asociación con el funcionamiento de áreas prefrontales anteriores y orbitomediales, vinculadas con tareas de razonamiento abstracto y control inhibitorio respectivamente. Lo que quizá nos esté hablando de una contribución más, que pudiese explicar las conductas impulsivas en estos pacientes. Por otra parte no se encontró asociación entre la ansiedad y el reconocimiento de expresiones faciales emocionales.

En último lugar, hemos obtenido que algunos datos demográficos de los pacientes con EMSP mantiene una correlación media con las alteraciones cognitivas y emocionales de las funciones ejecutivas. Encontrando que el grado de discapacidad funcional sólo correlaciona de manera positiva con déficits en la memoria de trabajo y el área orbitomedial. La falta de relación entre la gravedad de la enfermedad, valorada mediante el EDSS ha sido descrita

por numerosos estudios (Rao y cols., 1991; Andreu-Catalá y cols., 2008; Nocentini, Pasqualetti, Bonavita, Buccafusca, De Caro, Farina, Girlanda, Le Pira, Lugaresi, Quattrone, Reggio, Salemi, Savettieri, Tedeschi, Trojano, Valentino, Caltagirone, 2006; Foong 2000). Ellos argumentan que probablemente esto se deba por que el uso de la escala otorga más peso al deterioro neurológico causado por patología espinal. Por otro lado, Amato y cols. (2001) refieren que es más frecuente encontrar correlaciones entre la incapacidad física y el deterioro cognitivo en cursos progresivos, de acuerdo con su estudio, después de una duración promedio de 10 años de enfermedad, el grado de deterioro físico asciende así como los fallos cognitivos. Sugiriendo que el avance de la enfermedad, los déficits neurológicos y cognitivos van de la mano. En relación a ello, recordemos que en promedio el 50% de los pacientes con un curso recurrente-remitente desarrollan un curso secundario progresivo alrededor de 10 años con la enfermedad (Fernández, 2005). Esto quizá pueda explicar la correlación obtenida en esta investigación, considerando además que las funciones ejecutivas más afectadas están en relación a áreas orbitomediales, las cuales presentaron la mayor correlación con déficits en el reconocimiento emocional.

En contraste con lo encontrado por Andreu-Catalá y cols. (2008), en este estudio las alteraciones neuropsicológicas no mantuvieron una correlación significativa con el tiempo de evolución de la enfermedad, considerado desde los primeros síntomas y desde el diagnóstico. Por otro lado, al relacionar la edad de los pacientes con el funcionamiento ejecutivo, tampoco encontramos correlaciones significativas, a excepción de tareas relacionadas con el área anterior, donde hubo una correlación negativa. Finalmente la escolaridad de los pacientes mantuvo una correlación negativa con el fallo en el reconocimiento de expresiones faciales emocionales de enojo, miedo y neutro.

### **Limitantes:**

Una de las principales deficiencias que se tuvo en el estudio, fue el número de pacientes que integraron la muestra, pues a pesar de que gran parte de los datos obtenidos concuerdan con estudios previos, deben considerarse nuestros resultados con precaución. De igual forma otra de las comorbilidades ligadas con esta enfermedad es la "fatiga", la cual únicamente fue valorada mediante la historia clínica. A pesar de ello se tomaron las medidas pertinentes evitando en medida de lo posible que esta interfiriera en el estudio, como fue el hecho de dividir las evaluaciones en tres sesiones con un máximo de tiempo de 45 min. Por otro lado consideró relacionar el tipo de medicamento con las alteraciones cognitivas. Además el grupo control mostró un nivel de ansiedad importante, situación que pudo haber intervenido en su ejecución en la prueba de FE.

## **Sugerencias:**

Las funciones ejecutivas como procesos complejos aún no han sido indagados o investigados a profundidad en este tipo de pacientes. Gran parte de los estudios emplean distintos tipos de evaluaciones neuropsicológicas, que evalúan de manera general los procesos cognoscitivos, pero son pocos los estudios que toman en cuenta a pacientes con cursos progresivos, quizá por la dificultad que a veces conlleva la evaluación de estos, tanto para el paciente, los familiares así como el propio evaluador. Sin embargo al solo mantener información sobre el deterioro de procesos básicos propios de cursos iniciales o recurrentes-remitentes, no podremos delimitar hasta qué punto, como profesionales podemos ayudar a estos pacientes, y lo más importante, ellos no tendrán la información pertinente para ir previniendo el póstumo decline neuropsicológico. Por ello es de suma importancia evaluar a este tipo de pacientes, no solo cognitivamente sino también en el ámbito emocional, pues quizá sea esta la clave para intervenir de manera más directa en ellos. Asimismo, a pesar de que el estado de ánimo de estos pacientes pocas veces es considerado por los profesionales de la salud, parece un punto de vital importancia para la calidad de vida del paciente, pues parece ser una bomba de tiempo que al principio parece ser manejada por ellos, sin embargo llega un momento es que es tanta su desesperación al verse inmobilizados, que la ansiedad que les genera implica un descontrol tanto psicosocial como interpersonal. Por ello la importancia de considerar a la ansiedad como elemento principal de evaluación junto con los niveles de depresión.

Hasta ahora los estudios que se han realizado en torno al deterioro cognitivo, han consistido en tareas principalmente conductuales o de lápiz y papel. Algunos otros ya emplean técnicas de neuroimagen para correlacionar la ejecución de estas pruebas con el grado de activación cerebral. A partir de ello, consideramos en futuros estudios la utilización de técnicas de imagen más puntuales o específicas en cuanto al estudio de las fibras que interconectan diversas áreas cerebrales. Dado que gran parte de los estudios hasta ahora revisados incluyendo el nuestro, mantienen una constante en sus resultados neurológicos y neuropsicológicos, los cuales, enfatizan en el grave daño que las lesiones ocasionan a la sustancia blanca, que provocando la pérdida de mielina y por ende el debilitamiento axonal y finalmente su ruptura. Gran parte de estos estudios concuerdan que existe una probable desconexión cortico-subcortical. Es por ello que a partir de estas numerosas evidencias, parecería casi ideal el uso de tractografías, que permitan observar la desconexión de las fibras que hasta ahora ha sido una hipótesis con gran sustento.

## Capítulo 8

# Conclusión

- En suma, los resultados obtenidos muestran que el funcionamiento ejecutivo cognitivo y emocional de los pacientes con EMSP, es inferior a la realizada por el grupo control. Una de las características consistentes en los pacientes al realizar las tareas fue un enlentecimiento en el procesamiento de la información afectando principalmente a funciones ejecutivas relacionadas con memoria de trabajo tanto visual como verbal, habilidades de planeación y anticipación, así como en las que implicaban un control inhibitorio ante la competencia o interferencia de estímulos.
- Las alteraciones cognitivas de las FE se observaron principalmente en áreas dorsolaterales, orbitomediales y anteriores. Lo que afecta de manera neuropsicológica a funciones como: planeación, anticipación, abstracción, generación de categorías o conceptos, mantenimiento y manipulación de información temporal, así como un poco control conductual.
- El reconocimiento de expresiones faciales emocionales, relacionadas con áreas prefrontales orbitomediales, también se encuentra afectado en pacientes con EMSP, principalmente ante emociones como: enojo, tristeza y miedo.
- Las alteraciones de las FE cognitivas y emocionales estudiadas en este trabajo, parecen estar en función de la desconexión entre estructuras subcorticales y prefrontales, debidas a la desmielinización de los tractos.
- Al dañarse las fibras entre estas dos zonas, se afecta el funcionamiento ejecutivo de la corteza prefrontal, incluyendo su capacidad para interpretar emociones en otras personas.
- Por lo que se concluye que los pacientes con EMSP presentan una importante afectación en FE, no solo a nivel cognitivo sino también emocional, que conductualmente se manifiesta a través de agresividad, irritabilidad, indiferencia o desinhibición. Lo cual puede ser un factor importante a considerar en sus relaciones interpersonales afectivas y/o familiares así como sociales.
- A partir de ello y tomando en cuenta que las alteraciones cognitivas que se presentan al inicio de la enfermedad implican procesos básicos, es importante como profesionales de la salud intervenir desde ese momento, mediante rehabilitación

neuropsicológica e intervención psicoterapéutica. Cuyo objeto sea prevenir o retrasar el declive cognitivo, así como para enfrentar junto con el paciente cambios sociales.

# Bibliografía

Adolph, R. (2002) Recognizing emotion from facial expressions: psychological and neurological mechanisms. *Behav Cognit Neurosci Rev*; 1: 21-61.

Adolph, R., (2002) Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology*; 12: 1-9.

Adolph, R., Damasio, H., Tranel, D., Damasio, A. (1996) Cortical systems for the recognition of emotion in facial expressions. *Journal of Neuroscience*; 16: 7678-76-87.

Afifi, A.K. (2005) Neuroanatomía Funcional. Texto y atlas. 2ª ed. México. Ed. McGraw-Hill.

Alberca, R., López-Pousa, S. (2006) Enfermedades de Alzheimer y otras Demencias. 3ª ed. Madrid. España. Ed. Médica Panamérica.

Alexander, G.E., Crutcher, M.D., DeLong M.R. (1990) Basal ganglia-thalamo-cortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" function. *Prog Brain Res*; 85: 119-46.

Allison, T., Puce, A., McCarthy, G. (2000) Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn Sci.*; 4(7):267-278.

Amato, M., Ponziani, G., Siracusa, G., Sorbi, S. (2001) Cognitive dysfunction of early-onset Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*; 58: 1602-1606.

Andreu-Catalá, M., Pascual-Lozano, A.M., Bueno-Cayo, A., Boscá-Blasco, I., Coret-Ferrer, F., Casanova-Estruch, B. (2008) Afectación de las funciones cognitivas en la esclerosis múltiple secundaria progresiva. *Rev Neurol*; 46 (11): 664-666.

Arnett, P., Forn, C. (2007) Evaluación Neuropsicológica en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*; 44 (3): 166-172.

Arnett, P.A., Higginson, C.I., Voss, W.D., Randolph, J.J., Grandey, A.A. (2002) Relationship between coping, cognitive dysfunction and depression in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol*; 16 (3): 341-55.

Arnett, P.A., Rao, S.M., Bernardin, L., MS; Grafman, J., Yetkin, F.Z., Lobeck, L. (1994) Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology*; 44:420-425.

Baddeley, A.D. (2001) The episodic buffer: a new component of working memory. *Trends Cogn Sci*; 4: 417-23.

Badgaiyan, R., Posner, M., (1997) Time course activations in implicit and explicit recall. *Journal of Neuroscience*; 17 (12), 4904-4913.

- Bakshi, R., Czarnecki, D., Shaikh, Z.A. et al. (2000) Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Neuroreport*; 11: 1153-58.
- Barkhof, F., Filippi, M., Miller, D., Scheltens, P., Campi, A., Polman, C., et al. (1997) Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite Multiple Sclerosis. *Brain*; 120: 2059-2069.
- Brassington, J., Marsh, N. (1998) Neuropsychological Aspects of Multiple Sclerosis. *Neuropsychology Review*; 8: 43-77.
- Baxter, M.G., Parker, A., Lindner, C.C.C., Izquierdo, A.D., Murray, E.A. (2000) Control of response selection by reinforce value requires interaction of amygdala and orbital prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*; 20:4311-4319.
- Beatty, W.W. (1993) Memory and frontal lobe dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Science*; 115:38-41.
- Beatty, W.W., Paul, R.H., Wibanks, S.L., Hames, K.A., Blanco, C.R., Goodkin, D.E. (1995) Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination of Cognitive Impairment (SEFCI). *Neurology*; 45: 718-23
- Beatty WW, Goodkin DE, Weir WS, Staton RD, Monson N, Beatty PA. Affective judgements by patients with Parkinson's disease or chronic progressive multiple sclerosis. *Bull Psychon Soc* 1989; 27:361-4.
- Beck, A.T., Clark, D.A. (1997). An information processing model of anxiety: Automatic and strategic processes. *Behaviour Research and Therapy*, 35 (1), 49-58.
- Benedict, R.H., Fisher, J.S., Archival, C.J., Arnett, P.A., Beatty, W.W., Bobholz, J., et al. (2002) Minimal neuropsychological assessmet of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol*; 16: 381-97.
- Bennett, T., Dittmar, C., and Raubach, S. (1991) Multiple sclerosis: Cognitive deficits and rehabilitation strategies. *Cognitive Rehabilitation*; 5:18-23.
- Berneiser J, Wendt J, Dressel A, Kessler C, Hamm A. (2009) Impaired recognition of emotions in facial expressions in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, submitte publication.
- Betts, C.D., D'Mellow, M.T., Fowler, C.J. (1993) Urinary symptoms and the neurological features of features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 56: 2-545-50
- Blair, R., Morris, J., Frith, C., Perret, D., Dolatt, R. (1999) Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain*; 122: 883-893.
- Borod, J., Obler, L., Erhan, H., Grunwald, I., Cicero, B., Welkowitz, J., Santschi, C., Agosti, R., Whalen, J. (1998) Right hemisphere emotional perception: Evidence across multiple channels. *Neuropsychology*; 12: 116-158.

- Bowers, D., Bauer, R., Heilman, K. (1993) The nonverbal affect lexicon: Theoretical perspectives from neuropsychological studies of affect perception. *Neuropsychology*; 7:433-444.
- Brassington, J.C. and Marsh, N.V. (1998) Neuropsychological Aspects of Multiple Sclerosis. *Neuropsychology Review*, Vol. 8, No. 2: 43-77.
- Bridget, B., Camplair, P., Bourdette, D. (2002) Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*; 16 (7): 445-455.
- Brothers, L. (1990) The social brain: a project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Concepts Neurosci*; 1:27-51.
- Calder, A., Keane, J., Manes, F., Antoun, N., Young, A. (2000) Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nature Neuroscience*; 3: 1077-1078.
- Cancelliere, A., Kertesz, A. (1990) Lesion localization in acquired deficits of emotional expression and comprehension. *Brain and Cognition*; 13: 133-147.
- Canli, T. (1999) Hemispheric asymmetry in the experience of emotion. *Neuroscientist*; 5: 201-207.
- Carretero, J.L., Bowakim, W., Acebes, J.M. (2001). Actualización: Esclerosis Múltiple. *MEDIFAM* 11: 516-529.
- Cerezo, M., Martín, P., Aladro, Y., Balseiro, J.J., Rueda, A. (2009) Executive function and memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psicothema*; 21 (3): 416-420.
- Cevera-Deval, J., Morant-Guillen, M.P., Fenollosa-Vazquez, P., Serra-Escorihuela, M., Vilchez-Padilla, J., and Burguera, J. (1994) Social Handicaps of multiple sclerosis and their relation to neurological alterations. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*; 75: 1223-1227.
- Charcot, J.M. (1877) Lectures on the diseases of the nervous system delivered at La Salpetriere. London. New Sydenham Society. En Castro, P., Aranguren, A., Arteché, E., Otano, M. (2002) Deterioro Cognitivo en la Esclerosis Múltiple. *ANALES Sis San Navarra*; 25 (2): 167-178.
- Cohen, R. (1993) The Neuropsychology of attention. U.S.A. Plenum Press.
- Compston, A., Ebers, G., Lassman, H., McDonald, I., Matthews, B., Wekerle, H. (1988) *McAlpine's multiple sclerosis*. 3<sup>o</sup> ed. London: Churchill Livingstone.
- Confavreux, C., Vukusic, S. (2006) Accumulation of irreversible disability in multiple sclerosis: from epidemiology to treatment. *Clin Neurol Neurosurg*; 108: 827-32.
- Corona, T., Flores, J.J. (2010) Esclerosis Múltiple. 1<sup>a</sup> ed. México, D.F. Editorial Médica Panamericana.

- Corona, T., Rodríguez, J.L., Otero, E., Stopp, L. (1996) Multiple Sclerosis in México: hospital cases at the National Institute of Neurology and Neurosurgery, México City. *Neurología*; 11:170-3.
- Cottrell, D., Kremenchutzky, M., Rice, G., Hader, W., Baskerville, J., Koopman, W., et al. (1999) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain*; 122:1941-50.
- Cumming, J.L. (1993) Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neuro*; 50: 873-80
- Damasio, A. (2006) El error de Descartes. 1ª ed. España. Ed. Drakontos Bolsillo.
- De Castro, P., Aranguren, A., Arteché, E., Otano, M. (2002) Deterioro Cognitivo en la esclerosis múltiple. *ANALES Sis San Navarra*; 25 (2):167-178.
- D'Esposito, M., Onishi, K., Thompson, H., Robinson, K., Armstrong, C., Grossman, M. (1996) Working memory impairments in multiple sclerosis. *Neuropsychology*; 10 (1): 51-56.
- De Luca, J., Berbieri-Berger, S., Johnson, S.K. (1994) The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *J Clin Exp Neuropsychol*; 16:183-9.
- DeKosky, S., Heilman, K., Browsers, D., Valenstein, E. (1980) Recognition and discrimination of emotional faces and pictures. *Brain and Language*; 9: 206-214.
- Denney, D., Lynch, S., Parmenter, B., Horne, N. (2004) Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed. *J Int Neuropsychol Soc*; 10 (7): 948-56.
- Denney, D.R., Sworowski, L.A., Lynch, S.G. (2005) Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*; 20: 967-981.
- Diccionario de la Lengua Española, 2001.
- DSM-IV Versión electrónica. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. (1995). MASSON S.A.
- Duffy, J.D., Campbell, J.J. (1994) The regional prefrontal syndromes: a theoretical and clinical overview. *J Neuropsychiatr*; 6: 379-87.
- Eblen, F., Graybiel, A. (1995) Highly restricted origin of prefrontal cortical inputs to striosomes in the macaque monkey. *Journal of Neuroscience*; 15:5999-6013.
- Ekman, P. (1993) Facial Expression and Emotion. American Psychological Association; 384-392.
- Ekman, P., Friesen, W. (1980) Facial Signs of emotional experience. *Journal of Personality and Social Psychology*; 39: 1125-1134.
- Estévez-González, A., García-Sánchez, C., Barraquer-Bordas, L.I. (2000) Los lóbulos frontales: el cerebro ejecutivo. *Rev Neurol*; 31 (6): 566-577.
- Farral, M. (1996) Mapping genetic susceptibility to multiple sclerosis. *The Lancet*; 348:1674-5.

- Feinstein, A. (2004) The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry*; 49: 157-163.
- Feinstein, A., Kartsounis, L.D., Miller, D.H., Youl, B.D., and Ron, M.A. (1992) Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive psychiatric, and MRI follow-up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*; 55:869-876.
- Fernández, O. (1990) La esclerosis múltiple en la provincial de Málaga. Málaga: Universidad de Málaga [tesis doctoral]. En Fernández-Fernández, O. (2002). Clínica de la esclerosis múltiple recidivante-remitente. Factores Pronósticos. *Rev Neurol*; 35 (11):1067-1073.
- Fernández, O., Fernández, V. & Guerrero, M. (2005). Esclerosis Múltiple. 2º ed. España. Ed. McGraw-Hill.
- Fernández-Fernández, O. (2002). Clínica de la esclerosis múltiple recidivante-remitente. Factores Pronósticos. *Rev Neurol*; 35 (11):1067-1073.
- Flores, J., Ostrosky-Solís (2008) Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas: Presentación. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*; 8 (1); 141-158.
- Foong J, Rozewicz L, Chong WK, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. (2000) A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neuro*;247:97–101.)
- Foong, J., Ron, M. (2000) Cognitive impairment and neuropsychological assessment in multiple sclerosis. *Int MS J*; 7:31-4
- Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Davie, C.A., Kartsounis, L.D. (1997) Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain*; 120:15-26.
- Franklin, G.M., Nelson, L.M., Filley, C.M., Heaton, R.K. (1989) Cognitive loss in multiple sclerosis. Case reports and review of the literature. *Arch Neurol*; 46: 162-167.
- Fried, I., Mateer, C., Ojemann, G., Wohns, R., Fedio, P. (1982) Organization of visuospatial functions in human cortex. *Brain*; 105: 349-371.
- Fuster, J. (2002) Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocitology* ; 31 :373-285.
- García-Moreno, J.M., Duque, G., Izquierdo, P. (2001) Trastornos neuropsiquiátricos en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*; 33: 560-67.
- George, M., Ketter, T., Gill, D., Haxby, J., Ungerleider, L., Herscovitch, P., Post, R. (1993) Brain regions involved in recognizing facial emotion or identity. An oxygen-15 PET study. *Journal of Neuropsychology and Clinical Neurosciences*; 5:384-394.
- Gil, R. (2006) Neuropsicología. 4ª ed. París. Ed. Elsevier Masson.
- Golberg, E. (2001) The executive Brain: Frontal Lobes and the Civilized Mind. Oxford: Oxford University Press.
- Goldman-Rakic, M.D. (1984) The frontal lobe: uncharted provinces of the brain. *Trends in Neuroscience*; 7: 425-9.

Goverover, Y., Chiaravalloti, N., De Luca, J. (2005) The relationship between self-awareness of neurobehavioral symptoms, cognitive functioning, and emotional symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler*; 11: 203-212.

Gribsby, J., Kaye, K., Busenbark, D. (1994) Alphanumeric sequencing: a report on a brief measure of information processing used among persons with multiple sclerosis. *Percept Mot Skills*; 781:883-7.

Groth-Marnat, G. (2000) Neuropsychological assessment in clinical practice. 1<sup>a</sup> ed. United States of America. Ed. John Wiley & Sons.

Haegert, D.G., Marrosu, M. G. (1994) Genetic susceptibility to multiple sclerosis. *Annals of Neurology*; 36 (Suppl. 2): 204-210.

Halgren, E., Baudena, P., Heit, G., Clarke, J., Marinkovic, K (1994) Spatiotemporal stages in face and word processing. I. Depth-recorded potentials in the human occipital, temporal and parietal lobes. *J Physiol*; 88: 1-50.

Hariri, A., Bookheimer, S., Mazziotta, J. (2000) Modulating emotional responses: Effects of neocortical network on the limbic system. *Neuroreport*; 11:43-48.

Haxby, J.V., Hoffman, E.A., Gobbini, M. (2000) The distributed human neural system for face perception. *Trends Cognit Sci*; 4; 223-233.

Heaton, R.K., Nelson, L.M., Thompson, D.S., Burks, J.S., Franklin, G.M. (1985) Neuropsychological finding in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*; 53: 103-110.

Hornak, J., Rolls, E., Wade, D. (1996) Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioral changes following ventral frontal lobe damage. *Neuropsychologia*; 34: 247-261.

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

Izquierdo, G., Ruiz-Peña, J.L. (2003) Evaluación clínica de la esclerosis múltiple cuantificación mediante la utilización de escalas. *Rev Neurol*; 36(2): 145-152.

Jackson, M., Moghaddam, B. (2001) Amygdala regulation of nucleus accumbens dopamine output is governed by the prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*;21: 676-681.

Jahanshani, M., Frith, C.D. (1998) Willed action and its impairment. *Cognitive Neuropsychology*; 15:483-533.

Jansari, A., Tranel, D., Adolphs, R. (2000) A valence-specific lateral bias for discriminating emotional facial expressions in free field. *Cognition and Emotion*; 14: 341-353.

Janssens, A.C, Van Doorn, P.A., De Boer, J.B., Kalkers, N.F., Van der Meche, F.G., Passchier J., Hintzen, R.Q. (2003) Anxiety and depression influence the relation between disability status and quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler*; 9(4):397-403.

- Jansses, A.C.J.W., Van Doorn, P.A., de Boer, J.B. (2003) Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression and distress of patients and partners. *Acta Neurologica Scandinavica*; 108: 389-5.
- Jasen, D.A., Cimprich, B. (1994) Attentional impairment in person with multiple sclerosis. *J. Neurosci Nurs*; 26: 95-102.
- Jódar-Vicente, M. (2004) Funciones cognitivas del lóbulo frontal. *Rev Neurol* ; 39 (2) : 178-182.
- Johnson, R.T. (1994) The virology of demyelinating disease. *Ann Neurol* ; 36 (Suppl) : S54.
- Jurado, S, Villegas M.E, Méndez L, Rodríguez F, Loperena V, Varela R. (1998) La estandarización del inventario de depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud Mental* ; 21(3): 26-30.
- Juszczak D, Talarowska M, Kowalewski M, Filewski A. (2009) Characteristics of anxiety disorders-prevalence among patients with sclerosis multiple, treatment options and effect on rehabilitation. *Pol Merkur Lekarski*; 27(162):532-4.
- Kampe, K., Frith, C., Dolan, R., Frith, U. (2001) Reward value of attractiveness and gaze. *Nature*; 413: 589.
- Kanwisher, N., Yovel, G. (2006) The fusiform face area: a cortical region specialized for the perception of face. *Phil. Trans. R. Soc. B*; 361: 2109-2128.
- Kawasaki, H., Adolph, R., Kaufman, O., Damasio, H., Damasio, A. (2001) Single-unit responses to emotional visual stimuli recorded in human ventral prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*; 4: 15-16.
- Keenan, J., McCutcheon, B., Freund, S., Gallup, G., Sanders, G., Pascual-Leone, A. (1999) Left hand advantage in a self-recognition task. *Neuropsychologia*; 37: 1421-1425.
- Keenan, J., Nelson, A., O'Connor, M., Pascual-Leone, A. (2001) Self-recognition and the right hemisphere. *Nature*; 408: 305.
- Klonoff, H., Clark, C., Oger, J., Paty, D., Li, D. (1991) Neuropsychological performance in patients with mild multiple sclerosis. *J. Nerv Ment Dis*; 179:127-31.
- Koechlin, E., Basso, G., Pietrini, P., Panzer, S., Grafman, J. (1999) The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature*; 399:148-51.
- Korostil, M., Feinstein, A. (2007) Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*; 13(1): 67-72.
- Krause, M., Wendt, J., Dressel, A., Berneiser, J., Kessler, C., Hamm, A., Lotze, M. (2009) *Behavioural Brain Research*; 205: 280-285.
- Krupp, L.B., Alvarez, L.A., La Rocca, N.G., and Sheinberg, L.C. (1988) Fatigue in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*; 45: 435-441.
- Kurtzke, J.F. (1983) Rating neurological impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*; 33:1444-1452.

- Lane, R., Kivley, L., Du Bois, M., Shamasundara, P., Scharz, G. (1995) Levels of emotional awareness and the degree of right hemispheric dominance in the perception of facial emotion. *Neuropsychologia*; 33: 525-238.
- LeDoux, J. (2000) Emotion circuits in the brain. *Ann. Rev. Neurosci*; 23:155-184.
- Lezak, D. (1982 ; 2004): Neuropsychological Assessment. 4<sup>a</sup> Edition. Oxford University Press, New York.
- Litvan, I., Grafman, J., Vendrell, P., Martinez, J.M., Junque, C., Vendrell, J.M., et al. (1988) Multiple memory deficits in patients with multiple sclerosis. Exploring the working memory system. *Arch Neurol*; 45: 607-10.
- Liu, J., Harris, A., Kanwisher, N. (2002) Stages of processing in face perception: An MEG study. *Nature Neuroscience*; 5(9): 910-916.
- Liu, L., Ioannides, A., Streit, M. (1999) Single trial analysis of neurophysiological correlates of the recognition of complex objects and facial expressions of emotion. *Brain Topogr*; 11:291-303.
- Lublin, F.D., Reingold, S.C. (1996) Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology*; 46: 907-911.
- Luria, A.R. (2005) Las funciones corticales superiores del hombre. 1<sup>a</sup> ed. México. Ed. Distribuciones Fontamara.
- Lyon-Caen, O., Jouvent, R, Hauser S. (1986) Cognitive function in recent onset demyelinating diseases. *Arch Neurol*; 43: 1138-1141.
- Mahler, M.E. (1992) Behavioral manifestations associated with multiple sclerosis. *Psychiatr Clin North Am*; 15:427-38.
- Matthew, W.B. (1998). Symptoms and signs of multiple sclerosis. In Compston A., Ebers, G., Lassmann, H., Mc Donald, I., Matthews, W.B., Wekerle, H., eds. *Mc Aline's multiple sclerosis*. Edinburgh & London: Churchill Livingstone; pp. 145-90.
- Matthias, K., Wendt, J., Dressel, A., Berneiser, J., Kessler, C., Hamm, A., Lotze, M. (2009) Prefrontal function associated with impaired emotion recognition in patients with multiple sclerosis. *Behavioral Brain Research*; 205: 280-2
- Maurelli, M., Marchioni, E., Cerretano, R., Bosone, D., Bergamaschi, R., Citterio, A., et al. (1992) Neuropsychological assessment in MS: Clinical, neuropsychological and neurodiological relationships. *Acta Neurol Scand*; 86: 124-8.
- McDonald, W.I. (2000) Relapse, remission and progression in multiple sclerosis. *N Engl J Med*; 343; 1486-7.

- McDonald, W., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H., Lublin, M., McFarland, M., Paty, D., Polman, C., Stephen, C., Sandberg-Wollheim, Sibley, W., Thompson, A., Van den Noort, Weinshenker, Wolinsky, J. (2001) Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*; 50: 121-127.
- McIntosh-Michaelis, S.A., Roberts, M.H., Wilkinson, S.M., Diamond, I.D., McLellan, D.L., Martin, J.P., Spackman, A.J. (1991). The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *Br J Clin Psychol*;30 ( Pt 4):333-48.
- Mendozzi, L., Pugnetti, L., Saccani, M., Motta, A. ( 1993) Frontal Lobe dysfunction in multiple sclerosis as assessed by means of Lurian task: effect of age at onset. *J Neurol Sci*; 115 Suppl: S42-S50.
- Mesulam, M.M. (1986) Frontal cortex and behavior. *Ann Neurol* ; 19 :320-5
- Mexican Group for the study of Multiple Sclerosis (1999) Multiple sclerosis: validation of a questionnaire to characterize the disease patterns in Mexican population. *Multiple Sclerosis*; 5:75.
- Miller, B., and Cumming, J. (2007) The Human frontal lobes. Functions and disorders. 2<sup>a</sup> ed. U.S.A. The Guilford Press.
- Miller, D.H., Hammond, S.R. McLeod, J.G., Purdie, G., Skegg, D.C.G. (1990) Multiple sclerosis in Australia and New Zeland: Are the determinants genetic or environmental? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*; 53:903-905.
- Minden, S.L., and Schiffer, R.B. (1990) Affective disorders in multiple sclerosis: Review and recommendations for clinical research. *Archives of Neurology*; 47: 98-104.
- Minden, S.L., Schiffer, R.B. (1991) Mood disorders in Multiple Sclerosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychol Behavioral Neurol*; 4: 62-77.
- Moreau, T., Sochurkova, D., Lemesle, M., Madinier, G., Billiar, T., Giroud, M., et al. (1998) Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations. *Epilepsia*; 39: 893-6.
- Morris, J., Frith, C., Perrett, D., Rowland, D., Young, A., Calder, A., Dolan, R. (1996) A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*; 383: 812-815.
- Morris, J., Oehman, A., Dolan, R. (1998) Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature*; 393: 467-470.
- Nieto, A., Sánchez, Ma., Barroso, J., Olivares, T., Hernández, M.A. (2008) Alteraciones cognitivas en etapas iniciales de la esclerosis múltiple y su relación con el estado de ánimo, variable demográficas y clínicas. *Psicothema*; Vol. 20, n°4, pp. 583-588.

- Nocentini, U, Pasqualetti, S., Bonavita, S., Buccafusca, M., De Caro, M., Farina, P., Girlanda, P., Le Pira, F., Lugaresi, A., Quattrone, A., Reggio, A., Salemi, G., Savettieri, G., Tedeschi, G., Trojano, M., Valentino, P., Caltagirone, C. (2006) Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*; 12: 77-87.
- Olafsson, E., Benedikz, J., Hauser, M.A. (1999) Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis. A population-based study. *Epilepsia*; 40:745-7.
- Öngür, D., and Price, J.L. (2000) The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex rats, monkeys, and humans. *Cerebral Cortex*; 10: 206-219.
- Öngur, D., Ferry, A., Price, J. (2003) Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *The Journal of Comparative Neurology*; 460: 425-449.
- Owen, A.M. (1997) Cognitive planning in humans: neuropsychological, neuroanatomical and neuropharmacological perspectives. *Prog Neurobiol*; 53: 431-50.
- Passingham, R. (1995) The frontal lobes and voluntary action. 1<sup>a</sup> ed. U.S.A: Oxford University Press.
- Pegna, A.J., Khateb, A., Michel, C.M., Landis, T. (2004) Visual recognition of faces, objects, and words using degraded stimuli: Where and when it occurs. *Human Brain Mapping*; 22: 300-311.
- Pelosi L, Geesken JM, Holly M, Hayward M, Blumhardt LD (1997). Working memory impairment in early multiple sclerosis: evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain*;120:2039–2058.
- Phillips, M., Bullmore, E., Howard, R., Woodruff, P., Wright, I., Williams, S., Simmons, A., Andrew, C., Brammer, M., Davis, A. (1997) Investigation of facial processing using functional MRI. *Neuroimage*; 5: S611.
- Phillips, M.L., Young, A.W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A., Bullmore, E., Perrett, D., Rowland, D., Williams, S., Gray, J., David, A. (1997) A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*; 389: 495-498.
- Pieser, J.M., Rao, S.M., LaRocca, N.G., Kaplan, E. (1990). Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol*; 47:94-7.
- Piras, M.R., Magnano, I., Canu, E.D., Paulus, K.S., Satta, W.M., Soddu, A. et al. (2003) Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 74: 878-85.
- Pizzagalli, D., Regard, M., Lehmann, D. (1999) Rapid emotional face processing in the human right and left brain hemispheres: an ERP study. *Neuroreport*; 10: 2691-2698.
- Plutchik, R. (1987) Las emociones. 1a ed. México. Ed. DIANA.
- Portellano, J.A. (2005) Introducción a la neuropsicología. 1<sup>a</sup> ed. España. Ed. McGraw-Hill.
- Poser, C. M. (1994) The epidemiology of multiple sclerosis: A general overview. *Annals of Neurology*; 36 (Suppl. 2): 180-193.

- Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*; 13: 227-31.
- Powell, H.C., Lampert, P.W. (1983) Pathology of multiple sclerosis. En Antel, J.P., ed. Multiple sclerosis. Neurologic Clinics WB Saunders Co. Philadelphia; 631-4.
- Rao, S.M., Gary, J.L., Bernardin, L., Unverzagt, F. (1991) Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction. *Neurology*; 41:685-91.
- Rao, S.M., Grafman, J., DiGiulio, D., Mittemberg, W., Bernardin, L., Leo, G., et al. (1993) Memory dysfunction in multiple sclerosis: its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology*;7:364-74
- Rao, S.M., Hammeke, T.A., Speech, T.J. (1987) Wisconsin Card Sorting Test performance in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*; 55: 263-5.
- Rao, S.M., Leo, G.J., Aubin-Faubert, P. (1989) On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*; 11:699-712.
- Rao, S.M., Leo, G.J., Bernardin, L., Unverzagt, F. (1991) Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*; 41 (5):685-91.
- Rao, S.M., Leo, G.J., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L., Unverzagt, F. (1991) Cognitive dysfunction in multiple sclerosis II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*; 41; 692-6.
- Rapcsak, S., Galper, S., Comer, J., Reminger, S., Nielsen, I., Kaszniak, A., Verfaellie, M., Laguna, L., Labiner, D., Cohen, R. (2000) Fear recognition deficits after focal brain damage. *Neurology*; 54: 575-581.
- Richardson J.T., Robinson A, Robinson I. (1997) Cognition and multiple sclerosis: a historical analysis of medical perceptions. *J Hist Neurosci*; 6:302-319.
- Richter, P., Wener, J., Heerlein, A., Sauer, H. (1998) On validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*; 31 (3): 160-68.
- Riise, T., Gronning, M., Fernández, O., Lauer, K., Midgard, R., Minderhoud, J.M., et al. (1992) Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, an European multicenter study. *Acta Neurol Scand*; 85: 212-8.
- Rivera, V.M. (2001) Tratamiento farmacológico de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*; 32 (3): 285-288.
- Roca M, Torralva T, Meli F, Fiol M, Calcagno M, Carpintiero S, De Pino G, Ventrice F, Martín M, Vita L, Manes F, Correale J. (2008) Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts. *Mult Scler*; 14 (3): 364-9.
- Rolls, E.T., (1990) A theory of emotion, and its application to understanding the neural basis of emotion. *Cogn Emotion*; 4:161-90.

- Ron M.A, Feinstein A. (1992) Multiple sclerosis and the mind (editorial). *J Neurol Neurosurg Psychiat*; 55: 1-3.
- Ron, M.A., Callanan, M.M. and Warrington, E.K. (1991) Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: A psychometric and MRI study. *Psychological Medicine*; 21: 59-68.
- Ropper, A., Brown, R. (2007) Principios de Neurología de Adams y Victor. 8ª ed. China. Ed. Mc Graw Hill.
- Rosati, G. (1994) Descriptive epidemiology of multiple sclerosis in Europe in the 1980's: A critical overview. *Annals of Neurology*; 36 (Suppl. 2): 164-174.
- Rousselet, G.A., Macé, M.J., Fabre-Thorpe, M. (2003) Is it an animal? Is it a human face? Fast processing in upright and inverted natural scenes. *Journal of Vision*; 3:440-455.
- Ruggieri, R. M., Palermo, R., Vitello, G., Gennuso, M., Settapani, N., Piccoli, F. (2003) Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS  $\leq$  3.5. *Acta Neurol Scand*; 108: 323-326.
- Sabatini, U., Pozzilli, C., Pantano, P. y cols. (1996) Involvement of the limbic system in multiple sclerosis patients with depressive disorders. *Biol Psychiatry*; 39: 970-75.
- Sandovnick, A. D., Eisen, K., Paty, D.W., and Ebers, G.C., (1991) Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*; 41: 1193-1196.
- Schumaner, G., Beebe, G., Kibler, R., Kurland, L., Kurtzke, J., Mc Dowel, F., et al. (1965) Problems of experimental trials of therapy in Multiple Sclerosis. *Ann NY Aca Sci*; 122:552-568.
- Shallice, T., Burgess, P.W. (1991) Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*; 114: 727-41.
- Simioni S, Ruffieux C, Kleeberg J, Bruggimann L, Annoni JM, Schlupe M. (2008) Preserved decision making ability in early multiple sclerosis. *J. Neurol*; 255 (11): 1762-9
- Simioni S, Ruffieux C, Kleeberg J, Bruggimann L, du Pasquier RA, Annoni JM, Schlupe M. (2009) Progressive decline of decision-making performances during multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*; 15 (2)2: 291-5.
- Skegg, D. C. G., Corwin, P. A., Craven, R. S., Malloch, J. A., and Pollack, M. (1987) Occurrence of multiple sclerosis in the North and South of New Zealand. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*; 50: 134-139.
- Stuss, D., Benson, D. (1986) The frontal lobes. New York: Raven Press.
- Stuss, D.T., (1992) Biological and psychological development of executive functions. *Brain and Cognition*; 8:45-58.
- Stuss, D.T., Levine, B. (2002) Adult Clinical Neuropsychology, lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology* ; 53 : 401-403.

- Stuss, D.T., Benson, D.F. (1984) Neuropsychological studies of the frontal lobe. *Psychol Bulletin*; 95: 3-8.
- Tachibana, N. (1994) Sleep problems in multiple sclerosis. *Eur Neurol*; 34:320-3.
- Tanji, J., Mushiake, H. (1996) Comparison of neuronal activity in the supplementary motor area and primary motor cortex. *Cogn Brain Res*; 3:143-50.
- Thompson, A.J., Montalban, X., Barkhof, F, Brochet, B., Filippi, M., Miller, D.H., et al. (2000) Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol*; 47:831-5.
- Tirapu-Ustárroz, J., García-Molina, A., Luna-Lario, P., Roing-Rovira, T., Pelegrín-Valero, C. (2008) Modelos de funciones y control ejecutivo (a). *Revista de Neurología*; 46:684-692.
- Tirapu-Ustárroz, J., García-Molina, Luna-Lario, P., Roig-Rovira, T., Pelegrín-Valero, C. (2008) Modelos de funciones y control ejecutivo (b). *Rev Neurol*; 46(12): 742-750.
- Tirapu-Ustárroz, J., Muñoz-Céspedes, J.M. (2005) Memoria y funciones ejecutivas. *Rev Neurol*; 41(8): 475-484.
- Tirapu-Ustárroz, J., Muñoz-Céspedes-Muños, J.M., Pelgrín-Valero, C. (2002) Funciones Ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Rev Neurol*; 34 (7): 673-685.
- Tomita, H., Ohbayashi, M., Nakahara, K., Hasegawa, I., Miyashita, Y. (1999) Top-down signal from prefrontal cortex in executive control of memory retrieval. *Nature*; 401: 699-703.
- Trapp, B.D., Ransohoff, R.M., Fisher, E., Rudick, R.A. (1999) Neurodegeneration in multiple sclerosis: relationship to neurological disability. *Neuroscientist*, 5: 48-57.
- Turner, M.A., Moran, N.F., Kopelman, M.D. (2002) Subcortical dementia. *Br J Psychiatry*; 180: 148-51.
- Van, D. B. W., Van, Z.A.H, Minderhoud, J.M., Prange, A.J.A., Meijer, N.S.A. (1987) Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis and mild physical disability. *Arch Neurol*; 44: 494-501.
- Velázquez-Quintana, M., Macías-Islas, M.A., Rivera-Olmos, V., Lozano-Zárate, J. (2003) Esclerosis Múltiple en México: un estudio Multicéntrico. *Rev Neurol*; 36 (11): 1019-1022.
- Velázquez-Quintana, M., Macías-Islas, M.A., Rivera-Olmos, V., Lozano-Zárate, J. (2003) Esclerosis Múltiple en México: un estudio Multicéntrico. *Rev Neurol*; 36 (11): 1019-1022.
- Wallin, M.T., Wilken, J.A., Kane, R. (2006) Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Assessment, imaging and risk factors. *Journal of Reahabilitation Research and Development*; 43 (1): 63-71.
- Weinshenker, B.G. (1996). Epidemiology of multiple sclerosis. En: Riggs, J.E., ed. *Neurologic Clinics: Neuroepidemiology*. Philadelphia: Saunders; 14:291-308.

White, R. F. (1990) Emotional and cognitive correlates of multiple sclerosis. *Journal of Neuropsychiatry, Neurosurgery and Psychiatry* ; 2 :422-428.

Winkelmann, A., Engel, C., Apel, A., Zettl, U.K. (2007) Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J. Neurol*; 254 (Suppl 2): II/35-II/42.

Wishart, H., Sharpe, D. (1997) Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: a quantitative review. *J Clin Exp Neuropsychol*; 19(6): 810-24.

Zakzanis, K.K (2000) Distinct neuro-cognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Arch Clin Neuropsychol*; 15: 115-36.

Zelazo, P.D., Müller, U., Frye, D., Marcovitch, S., Argitis, G., Boseovski, J., et al. (2003) The development of executive function in early childhood. *Monogr Soc Res Child Dev*; 68; vii-137.

# ANEXO 1



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

## “CONSENTIMIENTO INFORMADO”

### **TITULO DEL PROTOCOLO: “Asociación de Funciones Ejecutivas y el Procesamiento Emocional en pacientes con Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva”**

Siendo el día \_\_\_\_\_ del mes \_\_\_\_\_ a las \_\_\_\_\_ hrs de 2010, el paciente \_\_\_\_\_ bajo consentimiento informado acepto participar en el protocolo titulado “*Asociación de Funciones Ejecutivas y Procesamiento Emocional en Pacientes con Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva*” que se realiza en el Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades.

Se me ha informado que el estudio tiene como propósito la evaluación Neuropsicológica de alteraciones cognitivas llamadas Funciones Ejecutivas y el Procesamiento Emocional en los pacientes con la enfermedad que yo padezco, estoy enterado de que el participar o no en el protocolo es mi libre decisión y que esto no interfiere con la atención médica que se me brinda en la unidad.

He leído la información referente al protocolo y se me ha informado que los datos que proporcionaré son confidenciales, he discutido con la investigadora y me ha respondido las preguntas que he considerado pertinentes relacionadas con el estudio.

Certifico que la información que proporciono es verídica y me comprometo a cumplir con las citas y evaluaciones que se requieren para lograr el objetivo del estudio.

De acuerdo a lo anterior, autorizo mi participación en el estudio.

**NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO**

**NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE**

**NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR**

# ANEXO 2

## Escala de Discapacidad (EDSS)

(Kurtzke, 1983).

La puntuación final de la escala EDSS se obtiene a partir de los grados o puntos asignados a cada sistema funcional, de la siguiente manera:

**0.** Exploración neurológica normal (grado 0 en todos los sistemas funcionales (SF); se acepta función mental de grado 1).

**1.0** Sin discapacidad, signos mínimos en un SF (es decir, grado 1 en cualquier función que no sea la mental).

**1.5** Sin discapacidad, signos mínimos en más de un SF (más de un grado 1 en cualquier función que no sea la cerebral).

**2.0** Discapacidad mínima en un SF (grado 2 en uno de ellos y 0 ó 1 en el resto).

**2.5** Discapacidad mínima en dos SF (grado 2 en dos SF y 0 ó 1 en el resto).

**3.0** Discapacidad moderada en un SF (grado 3 en un SF y 0 ó 1 en el resto), o discapacidad leve en 3 ó 4 SF (grado 2 en 3 ó 4 SF y 0 ó 1 en el resto), aunque con plena capacidad de deambulación.

**3.5** Plena capacidad de deambulación con discapacidad moderada en un SF (un grado 3) y grado 2 en 1 ó 2 SF, grado 3 en dos SF o grado 2 en 5 SF (0 ó 1 en el resto).

**4.0** Plena capacidad de deambulación sin ayuda, autosuficiencia durante un período máximo de 12 horas diarias pese a una discapacidad relativamente grave de grado 4 en un SF (0 ó 1 en el resto) o bien una combinación de grados menores que excedan los límites establecidos en los puntos anteriores. Capacidad para andar unos 500 metros sin ayuda ni descanso.

**4.5** Plena capacidad de deambulación sin ayuda durante gran parte del día; capacidad para trabajar la jornada completa, a pesar de presentar ciertas limitaciones para realizar una actividad plena o necesitar ayuda mínima; caracterizado por una discapacidad relativamente grave consistente habitualmente en grado 4 en un SF (0 ó 1 en el resto) o una combinación de grados menores que excedan los límites de los puntos anteriores. Capacidad para andar unos 300 metros sin ayuda ni descanso.

**5.0** Capacidad para andar unos 200 metros sin ayuda ni descanso. Discapacidad lo suficientemente grave como para afectar a la actividad diaria habitual (por ejemplo, para trabajar la jornada completa sin medidas especiales). Equivalente a un grado 5 en un solo SF y 0 ó 1 en el resto, o una combinación de grados menores que suelen superar las especificaciones del punto 4.0.

**5.5** Capacidad para andar unos 100 metros sin ayuda ni descanso; discapacidad lo suficientemente grave como para impedir la actividad diaria habitual. (Equivalente a un grado 5 en un solo SF y 0 ó 1 en el resto o una combinación de grados menores que suelen superar a los del punto 4.0).

**6.0** Necesidad de ayuda ocasional o constante unilateral (bastón, muleta o corsé) para andar unos 100 metros con o sin descanso (Equivalente a combinaciones de más de dos grados 3 en los SF).

**6.5** Necesidad de ayuda bilateral constante (bastones, muletas o corsé) para andar unos 20 metros sin descansar. (Equivalente a combinaciones de más de dos grados 3 en los SF).

**7.0** Incapaz de andar más de 5 metros incluso con ayuda; limitado esencialmente a permanecer en silla de ruedas; capaz de desplazarse solo en la silla de ruedas y de levantarse de ella; permanece en la silla de ruedas unas 12 horas diarias. (Equivale a combinaciones de más de un grado 4 en los SF y, muy raramente, a un grado 5 de la función piramidal únicamente).

**7.5** Incapaz de dar unos cuantos pasos; limitado a permanecer en silla de ruedas; puede necesitar ayuda para levantarse de la silla; capaz de desplazarse solo en la silla, aunque no todo el día; puede necesitar una silla de ruedas con motor. (Equivale a combinaciones de más de un grado 4 de los SF).

**8.0** Limitado esencialmente a estar en cama o sentado o a ser trasladado en silla de ruedas, aunque puede permanecer fuera de la cama gran parte del día; capaz de realizar gran parte del aseo personal; puede utilizar las manos eficazmente. (Equivale a combinaciones de grado 4 en varios sistemas).

**8.5** Limitado a permanecer en cama gran parte del día; puede utilizar parcialmente las manos y realizar algunas labores de aseo personal. (Equivale a combinaciones de grado 4 en varios sistemas).

**9.0** Paciente encamado e inválido; puede comunicarse y comer. (Equivale a combinaciones de grado 4 en la mayoría de los sistemas).

**9.5** Paciente encamado e inválido total, incapaz de comunicarse eficazmente y de comer o de deglutir. (Equivale a combinaciones de grado 4 en casi todos los sistemas).

**10.0** Muerte por EM.