



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

**Extensión del estudio multicéntrico
de normalización y validación de
instrumentos neurocognitivos
y funcionales en sujetos jóvenes
(NEURONORMA JÓVENES-EXTENSIÓN 2)
y perfiles cognitivos de pacientes con
esclerosis múltiple mediante la batería
neuropsicológica NEURONORMA**

NATALIA MARTÍN DE LA HUERGA

Directores

DR. JORDI PEÑA-CASANOVA
DR. GONZALO SÁNCHEZ BENAVIDES

Programa de Doctorado en Medicina
Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal
Facultad de Medicina

Barcelona, noviembre de 2019

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

*A mi querido yayo, Manuel Martín Alonso.
Gracias por tu amor incondicional,
dondequiera que estés.*

Direct observation of the fully integrated functioning of living human brains will probably always be impossible.

M. D. LEZAK, 1983

Agradecimientos

*«Caminante, son tus huellas
el camino y nada más;
caminante, no hay camino,
se hace camino al andar.
Caminante, no hay camino,
sino estelas en la mar»*

ANTONIO MACHADO

Y en este caminar que hoy me lleva a finalizar mi tesis doctoral, son muchas las personas que me habéis acompañado, guiado y que, de alguna manera, me habéis ayudado a llegar a este punto en el que continúa mi camino. Con la esperanza de no olvidarme de nadie, quiero agradecerlos, cronológicamente, a todos los que habéis aparecido en la senda de mi vida y compartido mi tiempo.

A mi familia: mi madre, mi padre y mi hermano. Por apoyarme, por educarme, por estar ahí para levantarme cuando lo necesité. Mamá, gracias por inculcarme los valores del esfuerzo, el trabajo y la constancia que me han permitido llegar hasta aquí.

A mi yayo, que ya no esta entre nosotros. Por el orgullo, la fe y el amor incondicional que siempre demostró hacia su nieta.

Al Dr. López-Berges Nuño, por todo lo que me aportó en mi infancia.

A mis profesores del colegio, que creyeron que yo era capaz de conseguir mis metas, en especial a Felicidad y Dolores.

A mis profesores de la Universidad Pontificia de Salamanca, quienes me inculcaron las ganas de conocer más y el deseo de llegar lejos, a pesar de las adversidades; en especial, a M.^a Ángeles Gómez, Alfonso Salgado, Antonio Cabaco y M.^a Pilar Quiroga.

A mis amigas de la Universidad, por aquellos maravillosos años; en especial, a Estela Pose, Beatriz López y Raquel Bermúdez.

A mis profesores del Máster de Neuropsicología y Neurología de la Conducta, por formarme como profesional e inculcarme el gusanillo de la investigación.

A los neuropsicólogos del Institut Guttmann, por enseñarme tanto sobre el ámbito de la neuropsicología; en especial, a Teresa Roig, Rocío Carrión, Antonia Enseñat y Alberto García.

A Rosa María Manero, por ser un gran apoyo cuando estuve en el máster, siempre con una sonrisa en la cara.

A Neus Rivera, por su inmensa paciencia y apoyo.

A Laura Montejo, por su gran implicación en el estudio.

A mis amigas y compañeras del Grupo de Investigación en Neurofuncionalidad y Lenguaje, Carmen Pérez y Greta García, por su comprensión y cariño en cada momento difícil de este camino.

A mis amigos de profesión, por todas las experiencias compartidas y su apoyo; en especial, a Rebeca Vadillo, Mònica Giménez, Lorena Grau, Alberto Indacochea, Lluís Cavallé, Sara Soria, Vega Muriel y, sobre todo, a Celeste Aparicio, sin cuya ayuda no habría podido depositar esta tesis: ¡gracias inmensas, Celeste!

A Iván Gil, por su apoyo y amor incondicionales. Por estar siempre ahí con su apoyo y abrazo perenne. Por creer en mí, por ayudarme a crecer y por enseñarme a disfrutar de la vida personal tanto como de la profesional.

Al grupo de investigación Cerebro y Mente de la Universidad de Navarra; en especial, a José Ignacio Murillo, Fran Güell, Gonzalo Arrondo y al Dr. Narbona, por su confianza y motivación para finalizar este camino.

Gracias a los voluntarios y pacientes, sin los cuales el trabajo no solo no se habría realizado, sino que no tendría sentido.

Y, por último, aunque, por descontado, no por ello menos importante, quería agradecer muy especialmente a mis directores de tesis, a quienes admiro y respeto:

Dr. Peña Casanova, gracias por su confianza en mis aptitudes para poder desarrollar este trabajo. Le agradezco la seguridad que depositó en mí hace años, cuando nos conocimos en Salamanca y me permitió formar parte del Máster de Neuropsicología y Neurología de la Conducta. Gracias inmensas por todo lo que he aprendido con usted en estos últimos siete años. Ha sido

un guía con gran paciencia, sobre todo en los últimos momentos, siempre dispuesto a enseñarme y a ayudarme a crecer como profesional y persona.

Dr. Sánchez Benavides, gracias por todo: por ser un maestro y guía; por los consejos que me has dado antes y después de esta tesis; y por hacerme crecer como lo has hecho.

Gràcies per creure en mi!

Índice

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| AGRADECIMIENTOS | VII |
| ÍNDICE | XI |
| ÍNDICE DE FIGURAS | XIII |
| ÍNDICE DE TABLAS | XV |
| LISTADO DE ABREVIATURAS | XVII |
| RESUMEN Y PALABRAS CLAVE | XIX |
| PREFACIO | XXI |
| MARCO CONCEPTUAL | 23 |
| I. INTRODUCCIÓN | 25 |
| 1. La neuropsicología como ámbito de estudio | 27 |
| 1.1. Definición de neuropsicología | 27 |
| 1.2. Objetivos de la exploración neuropsicológica | 28 |
| 1.3. Metodología de la exploración neuropsicológica | 31 |
| 1.4. Fundamentos psicométricos | 34 |
| 1.5. Funciones neuropsicológicas estudiadas | 36 |
| 2. Estudio de normalización de la batería NEURONORMA | 41 |
| 2.1. Importancia de los datos normativos | 41 |
| 2.2. Origen del proyecto NEURONORMA y contribución de la tesis al mismo | 42 |
| 3. Patología de estudio: esclerosis múltiple | 45 |
| 3.1. Definición, epidemiología y etiopatogenia | 45 |
| 3.2. Criterios diagnósticos de la esclerosis múltiple | 48 |
| 3.3. Tratamiento farmacológico | 54 |
| MARCO EMPÍRICO | 57 |
| II. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS | 59 |
| 1. Justificación de la necesidad de una ampliación normativa en las medidas neuropsicológicas para muestras de jóvenes | 61 |
| 2. Objetivos | 63 |
| 3. Hipótesis | 65 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| III. MÉTODO | 67 |
| 1. Sujetos | 69 |
| 2. Instrumentos | 75 |
| 2.1. Batería NEURONORMA | 75 |
| 2.2. Batería <i>Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests</i> (BRB-N) | 82 |
| 2.3. Escalas administradas en el estudio de la esclerosis múltiple | 84 |
| 3. Procedimiento | 87 |
| 3.1. Estudio de normalización de la batería NEURONORMA | 87 |
| 3.2. Estudio de evaluación de la esclerosis múltiple | 88 |
| 4. Análisis estadístico | 93 |
| 4.1. Datos descriptivos | 93 |
| 4.2. Datos normativos | 93 |
| 4.3. Análisis <i>test-retest</i> | 94 |
| 4.4. Comparación de baterías | 94 |
| 4.5. Determinación de perfiles cognitivos | 95 |
| | |
| IV. RESULTADOS | 97 |
| 1. Estudio de normalización de la batería NEURONORMA | 101 |
| 1.1. Puntuaciones escalares y rangos de percentiles | 101 |
| 1.2. Correlaciones por edad, educación y género | 109 |
| 1.3. Tablas de ajuste por edad y educación | 111 |
| 1.4. Evaluación <i>test-retest</i> | 117 |
| 2. Estudio de evaluación de la esclerosis múltiple | 121 |
| 2.1. Comparación de las baterías neuropsicológicas NN y BRB-N | 121 |
| 2.2. Perfiles cognitivos y evaluación de subgrupos | 123 |
| | |
| V. DISCUSIÓN | 131 |
| 1. Estudio de normalización de la batería NEURONORMA | 135 |
| 1.1. Datos normativos | 136 |
| 1.2. Estudio de fiabilidad <i>test-retest</i> de la batería NN | 145 |
| 2. Estudio de evaluación de la esclerosis múltiple | 147 |
| 2.1. Comparación de las baterías neuropsicológicas NN y BRB-N | 147 |
| 2.2. Perfil cognitivo de subgrupos por grado de discapacidad y años de evolución en la batería NN | 149 |
| 2.3. Limitaciones del estudio y perspectivas de futuro | 151 |
| 3. Revisión de los objetivos e hipótesis de trabajo | 155 |
| | |
| VI. CONCLUSIONES | 157 |
| | |
| VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 161 |

VIII. ANEXOS

187

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ANEXO 1. Hoja de información para la participación en el estudio. Consentimiento informado (muestra sujetos sanos) | 189 |
| ANEXO 2. Hoja de información para la participación en el estudio. Consentimiento informado (muestra pacientes con EM) | 192 |
| ANEXO 3. <i>Modified Hachinski Ischaemic Scale</i> (MHIS) (Rosen, Terry, Fuld, Katzman y Peck, 1980) | 195 |
| ANEXO 4. <i>Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia</i> (IDDD) (Teunisse et. al, 1991) | 196 |
| ANEXO 5. <i>Mini Mental State Examination</i> (MMSE) (Folstein et al., 1975) | 198 |
| ANEXO 6. <i>Memory Impairment Screen</i> (MIS) (Buschke, 1984) | 200 |
| ANEXO 7. Criterios diagnósticos para depresión mayor y trastorno distímico, según el DSM-IV-TR (2000) | 201 |
| ANEXO 8. <i>Beck's Depression Inventory II</i> (BDI-II) (Beck, Steer y Brown, 2011) (Versión validada en población española: Sanz, Vázquez y Dpto. I+D Pearson Clinical & Talent Assessment, 2011) | 205 |
| ANEXO 9. <i>Expanded Disability Status Scale</i> (EDSS) (Kurtzke, 1983) | 209 |
| ANEXO 10. <i>Fatigue Severity Scale</i> (FSS) (Krupp et al., 1989) | 212 |
| ANEXO 11. Orden de administración de la batería NN | 213 |
| ANEXO 12. Orden de administración de la batería <i>Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests</i> (BRB-N) | 214 |
| ANEXO 13. Martín de la Huerga, N., Peña-Casanova, J., Rognoni, T., Casals-Coll, M., Quintana, M., Manero, R.M., Calvo, L., Palomo, R., Aranciva, F., Tamayo, F. y Sánchez-Benavides, G. (En revisión). Spanish Multicenter Normative Studies: Young Adult Sample (NEURONORMA Young Adults Project). <i>The Clinical Neuropsychologist</i> | 215 |
| ANEXO 14. Martín de la Huerga, N., Montejo-Ejido, L., Munteis-Olivas, E., Peña-Casanova, J. y Sánchez-Benavides, G. (En revisión). Cognitive profiles of patients with multiple sclerosis through the NEURONORMA battery and comparison with the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N). <i>The Clinical Neuropsychologist</i> | 253 |

Índice de figuras

| | | |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figura 1. | Taxonomía de los sistemas de memoria | 38 |
| Figura 2. | Prevalencia de la EM | 46 |
| Figura 3. | RM cerebral y medular en la EM | 49 |
| Figura 4. | Fases de la EM | 50 |
| Figura 5. | Formas evolutivas de la EM | 51 |
| Figura 6. | Imagen de la figura de Rey-Osterrieth | 79 |
| Figura 7. | Ejemplo de problemas de la Torre de Londres | 81 |
| Figura 8. | Escala EDSS | 85 |
| Figura 9. | Coefficiente de correlación intraclass para cada prueba de la batería NN en sujetos sanos | 117 |
| Figura 10. | Perfil promedio establecido mediante la batería NN de los pacientes con EM | 124 |
| Figura 11. | Perfil promedio establecido mediante la batería NN para la división por grupos según los datos de la EDSS de los pacientes con EM | 128 |
| Figura 12. | Perfil promedio establecido mediante la batería NN para la división por grupos según los datos de años de evolución de los pacientes con EM | 129 |

Índice de tablas

| | | |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| TABLA 1. | Criterios de fiabilidad de las pruebas de evaluación | 35 |
| TABLA 2. | Pruebas neuropsicológicas que componen la batería NN | 37 |
| TABLA 3. | Manifestaciones clínicas de la EM | 47 |
| TABLA 4. | Estratificación de la muestra de sujetos sanos según los datos sociodemográficos | 70 |
| TABLA 5. | Criterios de inclusión de los sujetos sanos | 70 |
| TABLA 6. | Criterios de exclusión de los sujetos sanos | 71 |
| TABLA 7. | Datos sociodemográficos de la muestra de sujetos sanos que fueron evaluados mediante la batería NN | 71 |
| TABLA 8. | Criterios de inclusión de los pacientes con EM | 73 |
| TABLA 9. | Criterios de exclusión de los pacientes con EM | 73 |
| TABLA 10. | Datos sociodemográficos de la muestra de pacientes con EM | 73 |
| TABLA 11. | Presentación del procedimiento de ambos protocolos de valoración | 88 |
| TABLA 12. | Definición de criterios de alteración cognitiva | 89 |
| TABLA 13. | Comparación de los dominios evaluados a través de las baterías NN y BRB-N | 90 |
| TABLA 14. | Puntuaciones brutas correspondientes a los <i>test</i> de dígitos, Cubos de Corsi, LNS, TMT y SDMT | 102 |
| TABLA 15. | Puntuaciones brutas correspondientes al BNT y al TT | 103 |
| TABLA 16. | Puntuaciones brutas correspondientes al VOSP y al JLO | 104 |
| TABLA 17. | Puntuaciones brutas correspondientes al FCSRT | 105 |
| TABLA 18. | Puntuaciones brutas correspondientes al FCRO | 106 |
| TABLA 19. | Puntuaciones brutas correspondientes a los <i>test</i> de fluencia verbal | 107 |
| TABLA 20. | Puntuaciones brutas correspondientes al <i>test</i> de Stroop y a la TOL ^{DX} | 108 |
| TABLA 21. | Coefficientes de correlación (<i>r</i>) y determinación (<i>R</i> ²) de las puntuaciones escalares con edad, años de escolaridad y género | 110 |
| TABLA 22. | Ajustes por edad y escolaridad correspondientes a los Cubos de Corsi total directo para hombres y mujeres | 112 |
| TABLA 23. | Ajustes por edad y escolaridad correspondientes a los Cubos de Corsi total inverso para hombres y mujeres | 113 |
| TABLA 24. | Ajustes por edad y escolaridad correspondientes a los dígitos directos para hombres y mujeres | 114 |
| TABLA 25. | Ajustes por edad y escolaridad correspondientes al TMT A para hombres y mujeres | 115 |
| TABLA 26. | Ajustes por escolaridad correspondientes a los <i>test</i> de Cubos de Corsi, TMT, SDMT, BNT, FCSRT, FCRO, fluencia, LNS, Stroop, TOL ^{DX} y VOSP para hombres y mujeres | 116 |
| TABLA 27. | Evaluación <i>test-retest</i> de la batería NN en sujetos sanos | 118 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| TABLA 28. Alteración cognitiva según la batería NN y según la batería BRB-N en pacientes con EM | 121 |
| TABLA 29. Alteración de la atención en las baterías NN y BRB-N en pacientes con EM | 122 |
| TABLA 30. Alteración de la memoria verbal en las baterías NN y BRB-N en pacientes con EM | 122 |
| TABLA 31. Alteración de la memoria visual en las baterías NN y BRB-N en pacientes con EM | 122 |
| TABLA 32. Alteración del lenguaje en las baterías NN y BRB-N en pacientes con EM | 123 |
| TABLA 33. Estadísticos descriptivos para grupos según la EDSS y por años de evolución de los pacientes con EM | 125 |
| TABLA 34. Puntuaciones de los <i>test</i> de las baterías BRB-N y NN en pacientes con EM | 126 |

Listado de abreviaturas

| | |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------|
| AEMPS | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios |
| BDI II | <i>Beck's Depression Inventory II</i> |
| BNT | <i>Boston Naming Test</i> |
| CEIC | Comité Ético de Investigaciones Científicas |
| CI | Coefficiente intelectual |
| DE | Desviación estándar |
| DSM-IV | <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV</i> |
| EDSS | <i>Expanded Disability Status Scale</i> |
| EM | Esclerosis múltiple |
| EMA | Agencia Europea del Medicamento |
| EMPP | Esclerosis múltiple primaria progresiva |
| EMPR | Esclerosis múltiple progresiva remitente |
| EMRR | Esclerosis múltiple remitente recurrente |
| EMSP | Esclerosis múltiple secundaria progresiva |
| DE | Desviación estándar |
| FCRO | Figura Compleja de Rey-Osterrieth |
| FCSRT | <i>Free and Cued Selective Reminding Test</i> |
| FSS | <i>Fatigue Severity Scale</i> |
| IC | Intervalo de confianza |
| ICC | Coefficiente de correlación intraclase |
| IDDD | <i>Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia</i> |
| JLO | Juicio de Orientación de Líneas |
| LNS | <i>Letter-Number Sequencing</i> |
| MHIS | <i>Modified Hachinski Ischaemic Scale</i> |
| MIS | <i>Memory Impairment Screen</i> |
| MMSE | <i>Mini Mental State Examination</i> |
| MOANS | <i>Mayo Clinic's Older Americans Normative Studies</i> |
| MSIF | <i>Multiple Sclerosis International Federation</i> |
| NMSS | Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple |
| NN | NEURONORMA |
| NNj | NEURONORMA jóvenes |
| PASAT | <i>Paced Auditory Serial Addition Test</i> |
| PE | Puntuación escalar |
| RM | Resonancia magnética |
| SCA | Síndrome clínico aislado |
| SDMT | <i>Symbol Digit Modalities Test</i> |
| SEN | Sociedad Española de Neurología |

| | |
|-------------------------|---------------------------------------------------|
| SIG | Significación |
| SNC | Sistema nervioso central |
| SPART | <i>Spatial Recall Test</i> |
| SRT | <i>Selective Reminding Test</i> |
| TCE | Traumatismo cranoencefálico |
| TMT | <i>Trail Making Test</i> |
| TOL^{DX} | Torre de Londres-Versión Drexel |
| VIH | Virus de la inmunodeficiencia humana |
| VOSP | <i>Visual Object and Space Perception Battery</i> |
| WAIS-III | <i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i> |
| WLG | <i>Word List Generation</i> |
| WMS-III | <i>Wechsler Memory Scale III</i> |

NOTA: Algunas abreviaturas se han mantenido en su idioma original (inglés) por ser las de uso común

Resumen y palabras clave

ABSTRACT

In clinical neuropsychology normative data is required in order to relate the cognitive performance of a subject with a reference group. This data should be taken from a relevant population, taking into account the specific features of each culture and the effect of sociodemographic variables.

The objective of this project was to collect normative data in young adults for widely used neuropsychological tests to assess attention, language, visual-perceptual skills, visual-constructive skills, memory, and executive functions (young NEURONORMA Project).

A sample of 265 cognitively normal subjects were recruited, all between the ages of 18 and 49 years old. Demographic, socio-cultural and medical data were also collected. A subsample ($n=32$) was retested after one year to study the test-retest reliability of the measures.

A clinical sample of 24 subjects with Multiple Sclerosis (MS) were also studied to illustrate the usefulness of the normative data, to explore the MS cognitive profile and to validate the NEURONORMA battery by comparing its sensitivity to cognitive impairment with the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N), which is currently the standard in the cognitive assessment of MS.

KEY WORDS: NEURONORMA, NEUROPSYCHOLOGY, NORMATIVE DATA, YOUNG ADULTS, MULTIPLE SCLEROSIS, COGNITIVE PROFILE

RESUMEN

En neuropsicología clínica, es necesario disponer de datos normativos con el fin de relacionar el rendimiento cognitivo de un sujeto con su grupo de referencia. Estos datos normativos deben extraerse de una población pertinente, teniendo en cuenta las características propias de cada cultura y el efecto de las variables sociodemográficas.

El objetivo de esta tesis fue recoger datos normativos en adultos jóvenes de pruebas neuropsicológicas ampliamente usadas para evaluar la atención, el lenguaje, las habilidades de percepción visual, las habilidades visuoespaciales, la memoria y las funciones ejecutivas (Proyecto NEURONORMA jóvenes).

Se reclutó una muestra de 265 sujetos cognitivamente normales, con un rango de edad entre los 18 y los 49 años. Se recogieron también datos demográficos, socioculturales y médicos. Un año después, se reevaluó a una submuestra ($n=32$) para estudiar la fiabilidad *test-retest*.

También se estudió una muestra clínica de 24 sujetos con esclerosis múltiple (EM) para ilustrar la utilidad de los datos normativos, explorar el perfil cognitivo de EM y validar la batería NEURONORMA mediante la comparación de su sensibilidad ante el deterioro cognitivo con la batería *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests* (BRB-N), que actualmente es la estándar.

PALABRAS CLAVE: NEURONORMA, NEUROPSICOLOGÍA, DATOS NORMATIVOS, ADULTOS JÓVENES, ESCLEROSIS MÚLTIPLE, PERFIL COGNITIVO

Prefacio

La presente tesis doctoral para optar al título de DOCTORA amplía, analiza y discute los datos obtenidos en el contexto del proyecto NEURONORMA (NN). El trabajo incluye el desarrollo de datos normativos ampliados de la batería neuropsicológica NN para la muestra de sujetos menores de 49 años y su validación en patología, explorando el perfil cognitivo de la esclerosis múltiple (EM) mediante la aplicación de los datos normativos generados. Este estudio incorpora, además, la comparación de la capacidad de diagnóstico de alteración cognitiva entre dicha batería y la popularmente utilizada en EM, la llamada *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests* (BRB-N).

Este trabajo se organiza en los siguientes apartados: «Introducción», «Planteamiento y objetivos», «Método», «Resultados», «Discusión» y «Conclusiones». En el apartado de «Introducción», se realiza una breve descripción de la neuropsicología como ámbito de estudio de las funciones cognitivas (definición, objetivos de la exploración, metodología, fundamentos psicométricos y funciones neuropsicológicas estudiadas) del proyecto de normalización de la batería NN (antecedentes y situación actual) y del estudio de evaluación de la EM (definición, epidemiología y etiopatogenia, criterios diagnósticos y tratamiento). En el apartado de «Planteamiento y objetivos», se justifica la necesidad de una ampliación normativa y se presentan los objetivos que fundamentan la tesis, así como las hipótesis de estudio. En el apartado de «Método», se incluyen secciones acerca de la muestra y las exploraciones neuropsicológicas utilizadas, así como una descripción del procedimiento y del análisis estadístico llevado a cabo para tratar los objetivos determinados en la tesis. En el apartado de «Resultados», se muestran los principales hallazgos encontrados, tanto con respecto a la normalización de la batería NN en sujetos jóvenes, como en la comparación entre dicha

batería y la BRB-N. En la «Discusión», se detallan estos hallazgos a la luz de los datos de estudios previos y se comenta lo que nuestros datos aportan a la literatura existente en torno a los datos normativos y la EM. Finalmente, en las «Conclusiones» se esgrimen las ideas concluyentes, teniendo en cuenta los resultados principales.

Se añade, además, un apartado de «Anexos», en el que se incluyen los siguientes documentos: hoja de información para la participación y consentimiento informado; las escalas que se han tenido en cuenta o administrado, como la *Modified Hachinski Ischaemic Scale* (MHIS) o la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS); los criterios diagnósticos para depresión mayor y trastorno distímico, según el DSM-IV-TR (2000); el orden de administración de las baterías NN y BRB-N; y dos artículos enviados a la revista *The Clinical Neuropsychologist* que, a fecha de depósito, están en fase de revisión.

MARCO CONCEPTUAL

INTRODUCCIÓN



1

La neuropsicología como ámbito de estudio

En este primer apartado de la «Introducción», se realiza una breve revisión de los aspectos que están relacionados con la exploración neuropsicológica.

En primer lugar, se expone la evolución del término «neuropsicología» y algunas de sus definiciones más significativas. En segundo lugar, se realiza una revisión de los objetivos de la exploración neuropsicológica en general. En tercer lugar, se exponen los aspectos metodológicos más relevantes a la hora de realizar una valoración neuropsicológica en cualquier tipo de muestra. En cuarto lugar, se describen cuáles son los aspectos psicométricos más importantes en la elaboración, la utilización y la interpretación de los *test* neuropsicológicos. Este aspecto resulta fundamental para entender las bases que subyacen a la presente tesis. Y, por último, en quinto lugar, se explican las principales funciones cognitivas evaluadas en la exploración neuropsicológica.

1.1. DEFINICIÓN DE NEUROPSICOLOGÍA

Por «neuropsicología clínica» entendemos la ciencia aplicada que se ocupa de la expresión conductual de la disfunción cerebral. Debe su origen a filósofos, médicos, científicos, artistas y «soñadores» interesados en el cerebro, la conducta y las anomalías del comportamiento (Lezak, Howieson, Bigler y Tranel, 2012). La relación entre cerebro y conducta ha sido objeto de estudio de la comunidad científica mucho antes de que aparecieran algunos términos relevantes, como la neurología, la neuropsicología o, incluso, la neurología

de la conducta humana. Dicha materia de estudio surge del interés por relacionar las anomalías en la conducta humana con las estructuras neuroanatómicas (Lecours y Joannette, 1991). El término «neuropsicología» fue utilizado por primera vez en 1913 por el médico canadiense William Osler (Finger, 1994; Osler, 1913); sin embargo, el nacimiento como tal de la disciplina se debe situar con posterioridad a los años treinta, con autores como Lashley (1929) y Goldstein (1994), y no fue hasta los años cincuenta que se utilizó de forma más amplia en el ámbito de la ciencia.

Entre las definiciones más utilizadas del concepto neuropsicología, destacan las siguientes:

- Benton (1971) describe la neuropsicología humana como la disciplina que investiga las relaciones entre el cerebro, las actividades mentales superiores y la conducta, desde una perspectiva empírico-científica. Se trataría de una disciplina compuesta, cuya base representa la confluencia de diferentes campos de investigación, como serían la neurología y la psicología, la neuroanatomía y la neurofisiología, o la neuroquímica y la neurofarmacología.
- Ellis y Young (1992) consideran la neuropsicología como la ciencia que estudia la forma en que las estructuras y los procesos particulares del cerebro influyen en el comportamiento, y abarcan aspectos como los deseos, las emociones y los componentes cognitivos de la vida mental.
- Lezak, Howieson, Bigler y Tranel (2012) definen la neuropsicología clínica como la ciencia aplicada que se dedica al estudio de la expresión comportamental de la disfunción cerebral.

1.2. OBJETIVOS DE LA EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Los objetivos de una exploración neuropsicológica pueden ser diversos y cada uno de ellos requiere de una serie de estrategias. No obstante, numerosas valoraciones se realizan con varios objetivos simultáneos y requieren que el neuropsicólogo o examinador integre todas las estrategias, con el fin de obtener la información necesaria sobre el paciente del modo más ajustado y conciso posible (Lezak et al., 2012). En este sentido, Lezak et al. (2012) describen los objetivos que deberían subyacer al ámbito de la neuropsicología

y que se podrían resumir en los siguientes: diagnóstico, atención al paciente, planificación del tratamiento, evaluación de tratamiento, investigación y neuropsicología forense. A continuación, se describe con mayor detalle cada uno de estos objetivos.

DIAGNÓSTICO

La evaluación neuropsicológica resulta útil para discriminar entre síntomas psiquiátricos y neurológicos, identificando posibles trastornos neurológicos en los pacientes no psiquiátricos, ayudando a distinguir entre diferentes síntomas neurológicos y proporcionando semiología de la conducta para localizar el lugar o, al menos, el hemisferio de la lesión. Sin embargo, el uso de la evaluación neuropsicológica como herramienta de diagnóstico ha disminuido en los últimos años, mientras que ha aumentado su utilización dirigida a la atención y al tratamiento del paciente en la práctica clínica habitual. Este cambio se debe al desarrollo de técnicas de neuroimagen no invasivas, altamente sensibles y fiables, que proporcionan datos acerca de las funciones cognitivas sin necesidad expresa de realizar evaluaciones posescáner. De todas formas, la combinación entre neuropsicología y neuroimagen se está extendiendo cada vez más, ya que de esta conjunción se obtiene una visión mucho más holística del paciente. Hoy en día, el diagnóstico preciso y la localización de la lesión se logran, a menudo, mediante el examen neurológico y los datos de laboratorio e imagen.

ATENCIÓN AL PACIENTE

El neuropsicólogo debe conocer el perfil cognitivo del paciente, independientemente de la necesidad o no de diagnóstico. Una información precisa del estado cognitivo y emocional del paciente es esencial para poder atenderlo correctamente. Resulta fundamental entender sus capacidades cognitivas, sus limitaciones, los tipos de cambio psicológico que ha sufrido y el impacto que estos han tenido o tienen en su funcionalidad y conducta.

PLANIFICACIÓN DE TRATAMIENTO

En la actualidad, buena parte de la práctica neuropsicológica está muy centrada en el procedimiento e investigación acerca de los tipos de tratamiento.

Entre estos, hay que destacar los programas de rehabilitación, cuyo objetivo es intervenir en los problemas cognitivos y conductuales que surgen por lesiones neurológicas. Son tratamientos fiables, basados en estudios científicos y que han sido probados mediante diferentes técnicas neuropsicológicas y neurológicas.

EVALUACIÓN DE TRATAMIENTO

Con el incremento del uso de servicios de rehabilitación, estimulación y entrenamiento cognitivo, se plantean algunas cuestiones éticas, por ejemplo, sobre la utilidad y el acceso a los mismos. Estos tratamientos suelen ser costosos, tanto desde un punto de vista económico como de tiempo, y se debe valorar si los cambios producidos en el paciente son relevantes y compensan la inversión de recursos.

INVESTIGACIÓN

La evaluación neuropsicológica, además de investigar las características cognitivas de diversas patologías, ha sido usada como herramienta de estudio de la relación entre actividad cerebral y conducta humana. Otro ámbito de investigación en neuropsicología incluye el desarrollo, la estandarización y los estudios de validez y fiabilidad de las pruebas de valoración cognitiva.

La precisión y sensibilidad de las técnicas de evaluación neuropsicológica las convierten en herramientas valiosas para el estudio de las alteraciones comportamentales y cognitivas tanto graves como sutiles, que pueden ser analizadas como manifestaciones de una patología cerebral subyacente.

Además, la investigación neuropsicológica ha sido crucial para la comprensión del funcionamiento normal del cerebro, así como de la relación que existe entre la cognición y la arquitectura básica del cerebro.

NEUROPSICOLOGÍA FORENSE

La evaluación neuropsicológica realizada en el contexto de los procedimientos judiciales se ha convertido en algo bastante común, por ejemplo, en situaciones donde se solicita una compensación económica tras lesiones cerebrales en las que existe una pérdida de funcionamiento.

El uso de evaluaciones neuropsicológicas en el ámbito forense requiere de un profundo y actualizado conocimiento técnico y científico, así como de los métodos para detectar simulación o exageración de las alteraciones cognitivas. Es un ámbito especialmente sensible por las consecuencias legales que conlleva y los neuropsicólogos requieren de formación específica para llevarla a cabo.

1.3. METODOLOGÍA DE LA EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La exploración neuropsicológica es el método mediante el cual se evalúa el estado cognitivo de un sujeto. Este método comprende tres etapas; la primera de ellas es la recogida y el análisis de la información sobre la historia clínica, la entrevista inicial y las observaciones de la conducta realizadas por el neuropsicólogo. En una segunda fase, se continúa con la selección de los instrumentos de evaluación adecuados para dar respuesta al motivo de la consulta. Y, por último, el proceso culmina con la realización de una serie de pruebas y la interpretación de sus resultados (Cimino, 2000). Durante este proceso, hay que tener en cuenta variables relacionadas con el sujeto (principalmente sociodemográficas y de historia clínica), así como las relacionadas con la lesión cerebral que pueda existir (Lezak et al., 2012). A continuación, se detallan estos dos aspectos.

1.3.1. Variables relacionadas con el sujeto a tener en cuenta en los estudios neuropsicológicos

Las variables sociodemográficas del sujeto son independientes de las características de la lesión que pueda presentar y, además, no se pueden modificar mediante ningún tipo de tratamiento o intervención. Las variables sociodemográficas más comúnmente estudiadas son la edad, el género, la dominancia manual, el nivel de escolaridad, la lengua materna, la raza, la etnia, el nivel socioeconómico, la historia médica y los tratamientos que está recibiendo en el momento de la valoración (Lezak et al., 2012).

Pese a que todas las variables tienen su influencia en el comportamiento y actividad o ejecución de los sujetos, hay que destacar que la literatura se

ha centrado de forma más exhaustiva en la edad, el nivel de escolaridad y el género.

EDAD

En la literatura, se ha demostrado la influencia de esta variable en funciones cognitivas como la atención, la memoria, la capacidad visuoespacial, el razonamiento y la resolución de problemas, entre otras (Lezak et al., 2012). Es por ello que numerosos autores postulan que para interpretar adecuadamente los resultados obtenidos en una valoración neuropsicológica y, por lo tanto, aumentar la validez de nuestros resultados, la prueba debe estar normalizada teniendo en cuenta la edad (Cimino, 2000; Levin, 1994; Lezak et al., 2012). Sin embargo, otros autores, como Reitan y Wolfson (1995), aunque están de acuerdo en una cierta influencia de la edad en la respuesta neuropsicológica, consideran que esta se observa fundamentalmente en la comparación del rendimiento neuropsicológico entre personas sanas de diferentes edades. Para estos autores, la principal variable que provoca un bajo rendimiento en sujetos con patología es la presencia de lesión; consideran la edad un factor secundario. Esto es posiblemente cierto cuando existe un franco deterioro cognitivo, pero en cuanto a la detección de alteraciones sutiles, el ajuste por edad es posiblemente una aproximación más eficaz.

NIVEL DE ESCOLARIDAD

El primer paso en toda valoración neuropsicológica es conocer el nivel cultural y de educación formal del sujeto, ya que existe una relación positiva entre los años de escolaridad y el rendimiento en diversas pruebas neuropsicológicas (Howieson, Loring y Hannay, 2004). Se ha observado que la falta de adquisición de la lectoescritura durante la infancia afecta a la organización funcional del cerebro en la edad adulta (Castro-Caldas, Petersson, Reyes, Stone-Eland e Ingvar, 1998). Así, el perfil cognitivo de personas iletradas destaca por presentar un peor rendimiento en tareas grafomotoras y relacionadas con la capacidad visuoespacial (Castro-Caldas et al., 1998; Lezak et al., 2012; Ostrosky-Solis, Ardila, Rosselli, López-Arango y Uriel-Mendoza, 1998).

Existen diferentes propuestas a la hora de cuantificar el nivel educativo de los sujetos. Algunos autores sugieren que, en lugar de clasificar a las personas

según los años de escolaridad (variable que puede estar sesgada por la historia académica del sujeto o porque no tiene en cuenta el grado de motivación de este para estar activo mentalmente), una forma más adecuada consistiría en aplicar un índice del nivel de lectura (Teng y Manly, 2005). Otros proponen realizar una estimación del cociente intelectual (CI) (Steinberg, Bieliauskas, Smith, Ivnik y Malec, 2005). Y, por último, existen investigadores que proponen contabilizar los años académicos equivalentes a los grados completamente acabados, sin tener en cuenta el tiempo que el sujeto ha empleado en completar dichas formaciones (Heaton, Walden, Taylor y Grant, 2004).

GÉNERO

A pesar de que históricamente se han documentado diferencias de rendimiento cognitivo sutiles relacionadas con el género, algunos metaanálisis recientes reducen la magnitud de tales diferencias (Miller y Halpern, 2014). En esta línea, la literatura previa centrada en estudios normativos de pruebas neuropsicológicas de uso clínico demuestra que esta variable tiene un impacto pequeño en el rendimiento, sensiblemente menor que el de la edad y la escolaridad (Aranciva et al., 2012; Arango-Lasprilla et al., 2015; Calvo et al. 2013; Casals-Coll et al. 2013; Olabarrieta-Landa et al., 2015a-b; Palomo et al. 2013; Peña-Casanova, 2009a-g; Rivera et al., 2019; Rivera et al., 2015a-b; Rognoni et al. 2013; Smirni et al., 2018; Tamayo et al., 2012).

1.3.2. Variables relacionadas con la lesión que presenten los pacientes

Según la clasificación clásica, se puede hablar de lesiones difusas y focales (Howieson et al., 2004 y Peña-Casanova, 1991). En lo concerniente a la lesión difusa, los parámetros más relevantes para su valoración son la etiología de la lesión y la evolución de la enfermedad. Las patogenias más frecuentes de lesión difusa son las enfermedades neurodegenerativas y los cuadros agudos de origen diverso, entre los que destacan el síndrome confusional agudo (o *delirium*), las enfermedades infecciosas, los cuadros de anoxia cerebral, las intoxicaciones por abuso de sustancias o tóxicos y el efecto contragolpe en los traumatismos craneoencefálicos (TCE). Por lo que respecta a las lesiones focales, los parámetros de mayor influencia son los aspectos relacionados

con la localización, el tamaño, la profundidad, el efecto de diasquisis y el tiempo transcurrido desde su aparición, así como el origen de lesión. Las etiologías más frecuentes de lesión focal son los accidentes cerebrales vasculares, los tumores o los TCE, entre otros.

1.4. FUNDAMENTOS PSICOMÉTRICOS

Como se ha mencionado anteriormente, si se considera la exploración neuropsicológica como el método mediante el cual se evalúa el estado cognitivo de un paciente. Los instrumentos que se empleen para llevar a cabo dicha valoración deben cumplir una serie de criterios de calidad que garanticen el rigor de sus interpretaciones. Por consiguiente, existe toda una serie de propiedades psicométricas que, idealmente, todas las pruebas neuropsicológicas deberían cumplir. Entre las propiedades psicométricas cabe mencionar la fiabilidad, la validez, la sensibilidad y la especificidad, el valor predictivo y la sensibilidad al cambio (Fernández de Larrinoa, Martín y Bulbena, 2001; Mitrushina, Boone, Razan y D'Elia, 2005; Retzlaff y Gibertini, 2000; Peña-Casanova, Monllau y Gramunt-Fombuena, 2007; Strauss et al., 2006).

De las propiedades mencionadas, la fiabilidad y la validez se consideran las principales características para evaluar si un instrumento neuropsicológico está evaluando de forma consistente y adecuada el constructo que se desea medir (Souza, Alexandre y Guirardello, 2017).

FIABILIDAD

La fiabilidad es la capacidad de reproducir un resultado de manera consistente en el tiempo y el espacio. Está relacionada con la estabilidad, la consistencia interna y la equivalencia de una prueba o *test*. Es importante resaltar que la fiabilidad no es una propiedad fija de un cuestionario y que, por el contrario, depende de la función del instrumento, de la población en la que se utiliza, de las circunstancias y del contexto; es decir, el mismo instrumento puede no considerarse fiable bajo diferentes condiciones (Souza et al., 2017).

La fiabilidad se ve afectada por diversos aspectos, como el entorno de la evaluación (evaluadores, características de la muestra, tipo de instrumento o método de administración) y el método estadístico utilizado. Por lo tanto, los resultados de una investigación que utiliza pruebas solo pueden inter-

pretarse cuando las condiciones de evaluación y el enfoque estadístico se presentan claramente (Kottner et al., 2011). Por consiguiente, la fiabilidad se refiere a cuán estable, consistente y preciso es un instrumento de medida neuropsicológica.

A continuación, se describen brevemente los principales criterios de fiabilidad (**tabla 1**).

TABLA 1. CRITERIOS DE FIABILIDAD DE LAS PRUEBAS DE EVALUACIÓN

| TIPOS DE FIABILIDAD | DEFINICIÓN | MEDIDA ESTADÍSTICA |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Estabilidad | Consistencia de las repeticiones, es decir, lo estable que es la prueba a lo largo del tiempo. | <i>Test-retest</i> (coeficiente de correlación intraclase, ICC) |
| Consistencia interna | Evalúa si los dominios del instrumento miden la misma característica, es decir, la correlación promedia entre todos los elementos. | Alfa de Cronbach (variables continuas) Kuder-Richardson (variables dicotómicas) |
| Interevaluador | Es el grado de concordancia entre dos o más evaluadores con respecto a las puntuaciones de una prueba. | Fiabilidad interobservador (Kappa) |

VALIDEZ

La validez se refiere a la capacidad de un instrumento para medir el constructo o función que supuestamente mide (Mayer, 2004; Mitrushina et al., 2005; Souza et al., 2017; Strauss et al., 2006).

Las propiedades de validez y fiabilidad no son totalmente independientes. Algunos autores afirman que una prueba que no presenta una fiabilidad determinada ya no puede ser válida en ningún caso, aunque esté correctamente diseñada para medir aquello que se propone. Una alta fiabilidad no garantiza, por tanto, la validez de un instrumento (Polit y Beck, 2011).

Strauss et al. (2006) realizan una síntesis de los diferentes modelos de validez y ofrecen un modelo conceptual donde dividen esta propiedad psicométrica en tres componentes: validez de contenido, validez de criterio (que incluiría, a su vez, la validez concurrente y la predictiva) y validez de constructo (que incluiría la validez convergente y la divergente).

1.5. FUNCIONES NEUROPSICOLÓGICAS ESTUDIADAS

En la presente tesis, se exponen los datos normativos de un conjunto de pruebas neuropsicológicas, contempladas todas ellas en la batería NN. La **tabla 2** presenta las pruebas y funciones cognitivas asociadas a estas y que integran dicha batería.

Seguidamente, se desarrolla con más detalle cada una de estas funciones cognitivas, describiendo sucintamente lo que implican y cómo se han descrito en la literatura.

ATENCIÓN

La atención es un concepto psicológico amplio y complejo. Resulta prácticamente imposible valorar una capacidad cognitiva sin la presencia de la atención. Constituye un proceso básico y necesario para el correcto funcionamiento cognitivo general y tiene una gran importancia en todos los aspectos de la vida cotidiana. La descripción más sencilla la entiende como la puerta de entrada del flujo de información al cerebro (Cohen, 1993). En muchos modelos teóricos, la atención se conceptualiza como un sistema que consta de varios componentes que interactúan entre sí de manera compleja. Este sistema permite al individuo filtrar los estímulos relevantes en función del contexto y de las intenciones de la persona, mantener y manipular las representaciones mentales y modular las respuestas a los estímulos (Strauss et al., 2006).

Sohlberg y Mateer (2001), en su modelo de conceptualización clínica, proponen una clasificación de los componentes del sistema atencional, teniendo en cuenta una orientación centrada en la rehabilitación. Según estos autores, los componentes de la atención serían seis: la alerta (activación general del organismo para procesar información y organizar una respuesta), la atención focal (capacidad de orientar la atención hacia un estímulo), la atención sostenida (capacidad para mantener una respuesta de forma consistente a lo largo del tiempo), la atención selectiva (capacidad de seleccionar, entre varias tareas posibles, la más adecuada en función de un esquema concreto; esta capacidad implica, además, inhibición y resistencia a la interferencia), la atención alternante (capacidad de cambiar el foco de atención alternativamente entre dos o más tareas) y, por último, la atención dividida (capacidad de llevar a cabo dos o más tareas simultáneamente).

TABLA 2. PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS QUE COMPONEN LA BATERÍA NN*

| PRUEBA | REFERENCIA | PRINCIPALES FUNCIONES COGNITIVAS |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|
| <i>Span</i> verbal (dígitos directos e inversos) | (Peña-Casanova, 1991) | Atención y memoria de trabajo verbal |
| <i>Span</i> visuoespacial (Cubos de Corsi) | (Wechsler, 2004) | Atención y memoria de trabajo visual |
| <i>Trail Making Test</i> (TMT) | (Reitan y Wolfon, 1993) | Atención y función ejecutiva |
| <i>Symbol Digit Modalities Test</i> (SDMT) | (Smith, 1982) | Atención y función ejecutiva |
| <i>Boston Naming Test</i> (BNT) | (Kaplan et al., 1983) | Lenguaje y denominación |
| <i>Token Test</i> (TT) | (De Renzi et al., 1978) | Lenguaje y comprensión |
| Juicio de Orientación de Líneas (JLO) | (Benton et al., 1975) | Función visuoespacial |
| <i>Free and Cued Selective Reminding Test</i> (FCSRT) | (Buschke, 1984) | Memoria verbal |
| Figura Compleja de Rey-Osterrieth (FCRO) | (Osterrieth, 1944; Rey, 1941) | Praxis constructiva y memoria visual |
| Fluencia verbal | (Peña-Casanova, 1991) | Memoria verbal |
| <i>Letter-Number Sequencing</i> (LNS) | (Wechsler, 1999) | Atención y memoria de trabajo visual |
| <i>Test de Interferencia Color-Palabra de Stroop</i> | (Golden, 1978) | Función ejecutiva |
| Torre de Londres-Versión Drexel (TOL ^{DX}) | (Culbertson et al., 2001) | Función ejecutiva |
| <i>Visual Object and Space Perception Battery</i> (VOSP) | (Warrington et al., 1991) | Función visuoperceptiva y visuoespacial |

* Se incluyen las abreviaturas más comunes de los *test* (tomadas del inglés en todos los casos), las referencias de las versiones utilizadas e información acerca de las principales funciones cognitivas medidas por las pruebas.

A menudo, las pruebas de atención se consideran dentro de los procesos de la función ejecutiva e, incluso, de la memoria, pues existe un claro solapamiento con otras funciones y conceptos, como los de memoria de trabajo, inhibición de respuestas o *switching* (Strauss et al., 2006).

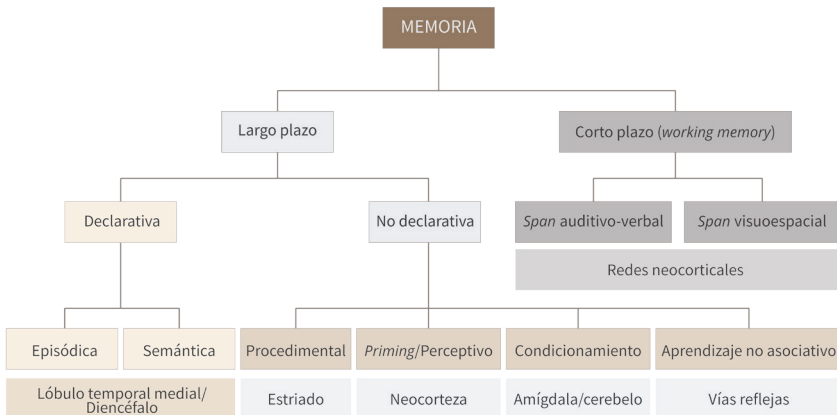
MEMORIA

Existen multitud de definiciones de memoria. Desde un punto de vista neuropsicológico, podemos decir, simplemente, que la memoria es el proceso por el cual un sujeto codifica, almacena y recupera cierta información (Strauss et al., 2006). Los procesos mnésicos son altamente complejos. Tal complejidad se ha observado en multitud de estudios en los que la memoria se ha revelado en gran variedad de formas, mediada cada una de ellas por mecanismos y substratos neurales diferentes (Squire, 2004).

La taxonomía más comúnmente usada se presenta en la **figura 1**, acompañada de algunas de las estructuras cerebrales consideradas clave en cada tipo de memoria. Esta clasificación incluye la memoria episódica, entendida como la capacidad de aprender, almacenar y recuperar información acerca de experiencias personales que ocurren en el día a día.

En la exploración neuropsicológica, normalmente se evalúan la memoria visual y la verbal de forma independiente (Lezak et al., 2012). Sin embargo, hay que destacar que en el entorno natural funcionan de manera combinada (Paivio, 1986), algo que no puede obviarse.

FIGURA 1. TAXONOMÍA DE LOS SISTEMAS DE MEMORIA



LENGUAJE

El lenguaje es un sistema complejo que permite a las personas comunicar una ilimitada combinación de ideas por medio de una serie estructurada de sonidos (Dronkers, Pinker y Damasio, 2000). Ahora bien, la competencia pragmática requiere no solo el conocimiento del código verbal, sino también la eficaz interacción de una serie de habilidades cognitivas, lingüísticas y conductuales (Snow y Ponsford, 1995). Por otra parte, el uso del lenguaje en actividades intelectuales también precisa de una importante participación de otras funciones, como la memoria, el razonamiento o la abstracción. Por último, aunque no por ello menos importante, son necesarias las habilidades motoras, que controlan el habla y el lenguaje gestual.

PRAXIA CONSTRUCTIVA

Uno de los primeros autores que realizó aportaciones en el ámbito de la praxia constructiva fue Kleist, en 1920, quien utilizó por primera vez el término «apraxia» para referirse a la incapacidad para organizar la información espacial y llevar a cabo actividades visuoconstructivas. Más tarde, su discípulo Strauss (1924) fue quien describió, propiamente, el concepto. La apraxia constructiva implica una dificultad para planificar los gestos que permiten obtener una determinada construcción. Se observa una desintegración de los gestos normales implicados en dibujar un objeto (espontáneamente o ajustándose a un modelo), en construir cubos con palillos, en montar rompecabezas o modelar con barro (Der Horst, 1934).

FUNCIÓN EJECUTIVA

La función ejecutiva se refiere al conjunto de capacidades cognitivas de alto nivel que controlan y dirigen las funciones de nivel más bajo (Stuss y Levine, 2002). Una de sus peculiaridades es que integra y coordina varios procesos cognitivos (Boller et al., 1995). Además, estas capacidades tienen una función de adaptación al medio físico y social, por lo que se las considera conductas complejas dirigidas a la consecución de metas (Lezak et al., 2012) y al afrontamiento de situaciones novedosas que van más allá de poner en marcha programas de conducta rutinarios (Shallice, 1988).

Según Koziol (2014), diversas estructuras anatómicas (la corteza cerebral, los ganglios de la base y el cerebelo) realizan una actividad en paralelo que

constituye la base de las conductas adaptativas. En situaciones predecibles, los estímulos externos pueden activar una respuesta adaptativa establecida, es decir, una rutina. En situaciones nuevas, sin embargo, es imposible que los programas preestablecidos activen una respuesta adecuada. Por esta razón, se puede decir que el cerebro integra dos grandes sistemas para dar respuesta a las diversas situaciones, atendiendo a si son rutinarias o nuevas: un sistema basado en la aplicación de rutinas y un sistema que permite instaurar nuevos comportamientos con el objetivo de dar respuestas a situaciones novedosas (Koziol y Budding, 2009, Koziol, Budding y Chidekel, 2012). Estos dos sistemas se han relacionado principalmente con los ganglios de la base y con los lóbulos frontales, respectivamente (Peña-Casanova, 2019).

FUNCIÓN VISUOPERCEPTIVA Y VISUOESPACIAL

Las funciones visuoperceptiva y visuoespacial son aquellas capacidades que nos permiten reconocer y discriminar los objetos y el espacio, respectivamente. Se combinan con otras funciones, como la atención o la memoria (Bigelow y Agrawal, 2015) y pertenecen a sustratos cerebrales diferentes. Además, hay que añadir la existencia de un sistema dual de la visión, en el que se incluyen dos vías paralelas: una para el reconocimiento de objetos (vía del *what*) y otra para la información de carácter espacial (vía del *where*). Este modelo fue descrito inicialmente por Mishkin, Ungerleider y Macko (1983), en base a las observaciones en lesiones en monos y fue reformulado por Goodale y Milner (1992), quienes conceptualizaron la vía occipitotemporal como un sistema de percepción, frente a la vía occipitoparietal, centrada en la acción.

A continuación, se presentan las bases para entender los dos estudios, motivo de la presente tesis: el estudio de extensión de la normalización de la batería NN y el estudio comparativo entre la batería NN y la BRB-N para la valoración de la EM.

2

Estudio de normalización de la batería NEURONORMA

2.1. IMPORTANCIA DE LOS DATOS NORMATIVOS

Tal y como se ha explicado anteriormente, en neuropsicología clínica, la interpretación correcta del rendimiento de un sujeto en una prueba específica requiere el uso de datos normativos de referencia (Lezak et al., 2012; Strauss et al., 2006). Esta referencia se basa en los resultados de estudios previos realizados en un grupo de personas sanas que comparten características similares en relación a conductas sociales, educativas y culturales (Grant y Adams, 2009). Por ello, estos datos se recopilan de la población motivo de interés teniendo en cuenta los factores sociodemográficos y culturales (Mitrushina et al., 2005; Neil, 2000; Weeks, Swerissen y Belfrage, 2007; Wong, Strickland, Fletcher-Janzen, Ardila y Reynolds, 2000).

Como se ha comentado sucintamente al inicio de esta tesis, la mayor parte de la literatura informa que los principales factores sociodemográficos que influyen en el rendimiento cognitivo son la edad (Heaton, Taylor y Manly, 2003; Reitan y Wolfson, 1985, 1986; Wechsler, 1997a-b), la educación (Grant y Adams, 2009; Heaton et al., 2003; Lezak et al., 2012; Mitrushina et al., 2005; Strauss et al., 2006) y, en menor grado, el género (Grant y Adams, 2009; Lezak et al., 2012).

En los últimos años, se han publicado diversos estudios normativos de pruebas neuropsicológicas en sujetos de habla hispana (del Pino, Peña, Schretlen, Ibarretxe-Bilbao y Ojeda, 2015; Grant y Adams, 2009; Ladera, Pérez, García, Prieto y Delgado, 2019; Torres et al., 2019). Sin embargo, la mayoría de estos estudios presenta un número limitado de sujetos y muchos

no tienen en cuenta las adaptaciones culturales o lingüísticas para población española (por ejemplo, en relación con el nivel educativo y el bilingüismo de diversas regiones). A esto hay que añadir que hasta ahora no existían suficientes datos normativos neuropsicológicos que fueran válidos y apropiados en el ámbito de la población joven, de edades comprendidas entre los 18 y los 49 años.

2.2. ORIGEN DEL PROYECTO NEURONORMA Y CONTRIBUCIÓN DE LA TESIS AL MISMO

El proyecto NN inicial fue un estudio multicéntrico en el que se recogieron datos de sujetos sanos mayores de 49 años debido a la necesidad de disponer de datos normativos en población española en esta franja de edad (Peña-Casanova et al., 2005). Estos datos normativos se generaron para una serie de pruebas neuropsicológicas seleccionadas de uso común que evalúan las siguientes funciones: atención, lenguaje, habilidades visuoperceptivas, capacidad constructiva, memoria y funciones ejecutivas (Peña-Casanova et al., 2009a-g).

Posteriormente, se creó el proyecto NN jóvenes (NNj) (Aranciva et al., 2012; Calvo et al., 2013; Casals-Coll et al., 2013; Palomo et al., 2013; Peña-Casanova et al., 2012; Rognoni et al., 2013; Tamayo et al., 2012), en el que se pretendió recoger datos normativos en menores de 49 años. Debido a la necesidad urgente de dichos datos en nuestro medio, se publicaron los primeros resultados preliminares de 179 sujetos reclutados, al igual que en proyecto NN original, en centros de diferentes regiones de España: Hospital del Mar (Barcelona, Cataluña), Grupo de Investigación PIDEX (Mérida, Extremadura), Hospital Virgen de la Arrixaca (El Palmar, Murcia), Hospital Mutua de Terrassa (Terrassa, Cataluña) y Hospital Clínico San Carlos (Madrid).

En el proyecto que ha dado lugar a esta tesis se ha ampliado la muestra de sujetos jóvenes a un total de 265, de entre 18 y 49 años, procedentes de diversas comunidades de la geografía española.

Como se indicó anteriormente, el uso de datos normativos apropiados es un requisito indispensable para interpretar los resultados de una exploración neuropsicológica de forma válida y competente. La elección de normas adecuadas es tan importante como la selección de los *test* a administrar (Lezak et al., 2012; Mitrushina et al., 2005). Hasta no hace mucho, los neuropsicólogos

se basaban exclusivamente en las puntuaciones brutas y en los puntos de corte asociados, ya fueran teóricos o derivados de muestras clínicas, para determinar el nivel de ejecución de un individuo. Las muestras de referencia consistían únicamente en individuos «normales» y «patológicos». Con el tiempo, la neuropsicología ha optado por hacer el cambio a la noción de «muestra normativa», un concepto que comprende un número considerable de sujetos con características demográficas específicas (Strauss et al., 2006). Este cambio se ha producido debido a la evidencia de la relación que existe entre los factores demográficos y las puntuaciones en los *test* neuropsicológicos.

Actualmente, existen dos líneas teóricas en torno a la proximidad que deben tener las normas con las características demográficas del individuo que es evaluado. La primera de ellas postula que las normas deben ser lo más representativas posible de la población general. De manera diametralmente opuesta, la segunda defiende que las normas deberían aproximarse lo máximo posible al subgrupo cultural y demográfico al que pertenece el individuo en cuestión. Aunque la mayoría de neuropsicólogos defienden la segunda línea como preferible, esta no tiene por qué ser necesariamente siempre la mejor opción. Teniendo en cuenta que la sensibilidad, la especificidad y los puntos de corte que marcan el déficit en un *test* dependen, por extensión, de las normas seleccionadas, el hecho de escoger unas normas u otras necesita una compensación entre el riesgo de producir falsos negativos y el de producir falsos positivos. Así, el uso de normas ampliamente representativas versus el uso de normas demográficamente específicas dependerá de la finalidad de la evaluación, ya sea diagnóstica, de tratamiento u otra. Pese a ello, en muchas situaciones clínicas la evaluación neuropsicológica implicará ambas aproximaciones.

Obviamente, las puntuaciones de los *test* requieren una complementación, en muchos casos, crucial, con los datos cualitativos de los rendimientos en las pruebas. La significación clínica de una misma puntuación puede ser radicalmente distinta en función de los aspectos cualitativos observados durante la ejecución de la prueba (Lezak et al., 2012; Peña-Casanova, 2019).

3

Patología de estudio: esclerosis múltiple

En este tercer apartado de la «Introducción», se realiza una breve descripción de la patología seleccionada para ejemplificar la aplicación de los datos normativos creados y la comparación de dos baterías neuropsicológicas. Para explorar la utilidad y validez de la normalización en sujetos con patologías prevalentes en personas jóvenes, en esta tesis se decidió estudiar la enfermedad de la esclerosis múltiple (EM), puesto que tiene un gran impacto en esta etapa de vida.

En primer lugar, se muestra la definición, epidemiología y etiopatogenia de la enfermedad. En segundo lugar, se exponen los criterios diagnósticos y se explican brevemente el curso clínico, la clasificación, los síntomas neuropsicológicos que suelen presentarse en la enfermedad y los instrumentos de valoración. Y, por último, se describen cuáles son los tratamientos farmacológicos utilizados en la actualidad para dicha enfermedad.

3.1. DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

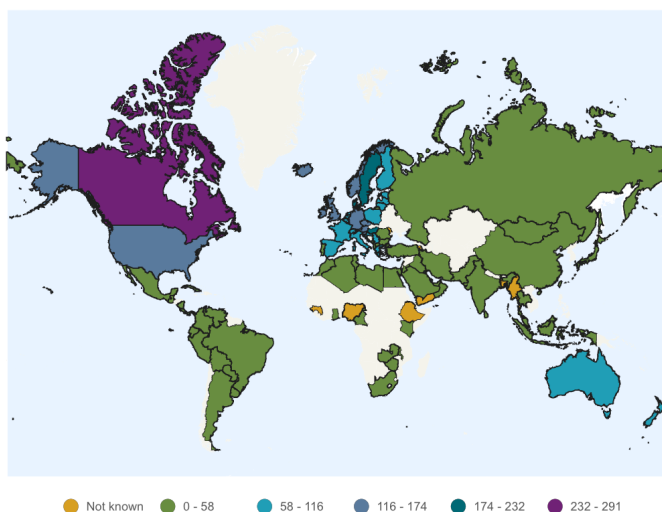
La EM es un trastorno neurológico desmielinizante que afecta al sistema nervioso central (SNC) y que presenta una gran incidencia en sujetos jóvenes, situándose el inicio de la enfermedad alrededor de los 20 y 40 años (Simone, Carrara, Tortorella, Ceccarelli y Livrea, 2000; Sospedra y Roland, 2016), con una proporción de mujeres : hombres de 2 : 1 (Magyari y Sorensen, 2019).

El Comité Médico Asesor de EM de España afirma que la prevalencia de padecer la enfermedad es de 120 casos por cada 100 000 habitantes, datos

recogidos en abril de 2019. Por lo que existen más de 55 000 personas con EM en nuestro país. Según la Sociedad Española de Neurología (SEN), en los últimos 20 años el número de pacientes se ha multiplicado por 2.5.

Mundialmente se ha observado también este incremento: el número de personas con EM en el año 2008 era de 2.1 millones y en 2013 fue de 2.3. En la **figura 2** se muestra la prevalencia (número de personas afectadas por cada 100 000) de la EM en el mundo en el año 2013, datos obtenidos de la *Multiple Sclerosis International Federation* (MSIF).

FIGURA 2. PREVALENCIA DE LA EM



Fuente *Multiple Sclerosis International Federation*

La etiología es desconocida y en su patogenia intervienen procesos inflamatorios y neurodegenerativos. La hipótesis más aceptada hoy en día es que se trata de una enfermedad con una etiología multifactorial, en la que se combinan factores genéticos y ambientales. Es decir, en personas que presentan una susceptibilidad genética determinada, diversos factores ambientales que puedan coexistir con el paciente podrían favorecer el desarrollo de la patología (Compston y Coles, 2008). Por lo tanto, la conjunción de una predisposición genética y la exposición a uno o varios factores ambientales pone en marcha una respuesta inflamatoria autoinmune que ocasiona des-

mielinización y daño axonal cerebral. Dependiendo de la localización y la intensidad de ese daño, la conducción nerviosa se ve enlentecida o interrumpida y aparecen las manifestaciones clínicas (**tabla 3**). Existen mecanismos fisiológicos que limitan la extensión y la duración de la inflamación. En este sentido, ciertos procesos antiinflamatorios, junto con los de neurorreparación, son los responsables de la desaparición de los síntomas. A largo plazo, la inflamación mantenida, la saturación de los mecanismos de reparación y la puesta en marcha de un proceso neurodegenerativo ocasionan un daño permanente y síntomas irreversibles (Riley y Tullman, 2010).

TABLA 3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA EM

| Manifestaciones clínicas de los brotes | |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Nervio óptico | Pérdida visión monocular, dolorosa |
| Médula espinal | Hemiparesia con respeto facial, mono/paraparesia |
| | Hipoestesia, disestesia, parestesias |
| | Disfunción esfínter urinario o fecal |
| Tronco-encéfalo y cerebelo | Diplopia, oscilopsia |
| | Vértigo |
| | Ataxia de la marcha, disimetría |
| | Temblor de intención, temblor postural |
| | Paresia y/o hipoestesia facial |
| Hemisferio cerebral | Síndrome cruzado |
| | Hemiparesia facio-branquio-crural Hemihipoestesia facio-braquio-crural |
| Otras manifestaciones clínicas | |
| Síntomas paroxísticos | |
| Crisis comiciales | |
| Afectación cognitiva | |

3.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

3.2.1. Diagnóstico

A pesar de los grandes avances que se han producido en los últimos años, no existe actualmente un tratamiento curativo para la EM. Por esta razón, un diagnóstico precoz cobra gran importancia, ya que la eficacia del tratamiento puede depender de si este se inicia tan pronto como comienza la enfermedad.

En el año 2001, un grupo de expertos liderados por Ian McDonald se reunió para establecer una serie de criterios que no solo permitiesen facilitar el diagnóstico de EM, sino que también se pudieran utilizar para la investigación, estableciendo tres estados: presencia de EM, posible desarrollo de EM y no afectado por EM (McDonald et al. 2001).

La prueba diagnóstica más utilizada para la EM es la resonancia magnética (RM), ya que permite visualizar el daño axonal del SNC (**figura 3**). Esta técnica permite obtener una condición básica, pero no suficiente para el diagnóstico de EM. Por otra parte, la última revisión de los criterios de McDonald (Thompson et al. 2018) resalta la necesidad de realizar más investigaciones sobre la afectación del nervio óptico, la incorporación de imágenes avanzadas y nuevos marcadores neurofisiológicos o de fluidos corporales.

3.2.2. Curso clínico

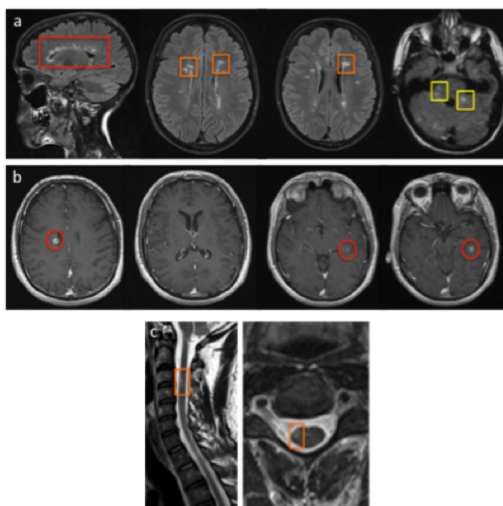
El curso clínico de la EM es muy heterogéneo. Dentro de los síntomas iniciales más comunes, destacan la alteración de la sensibilidad, la alteración motora, la disfunción del tronco encefálico, la afectación del cerebelo y alteraciones visuales (Fernández et al., 2015).

El primer episodio de síntomas neurológicos de origen desmielinizante es conocido como brote y se utiliza el término «síndrome clínico aislado» (SCA) para designar a los pacientes que lo han padecido (Bermejo, Blasco-Quílez, Sánchez López y García Merino, 2011). Los brotes suponen una manifestación clínica de la inflamación aguda del SNC, que se define por la aparición, reaparición o empeoramiento de síntomas neurológicos que se instauran de forma subaguda, progresan lentamente hasta estabilizarse y, posteriormente, se recuperan de forma total o parcial. Los brotes deben tener una duración

superior a 24 horas y deben estar separados del previo por, al menos, un mes (Confavreux y Vukusic, 2008). En otros casos, la enfermedad cursa con síntomas insidiosos y lentamente progresivos que pueden aparecer de forma aislada o simultánea con los brotes (Lublin, Reingold y Cohen, 2014).

FIGURA 3. RM CEREBRAL Y MEDULAR EN LA EM

A los pacientes del grupo SCA no se les puede diagnosticar una EM ya



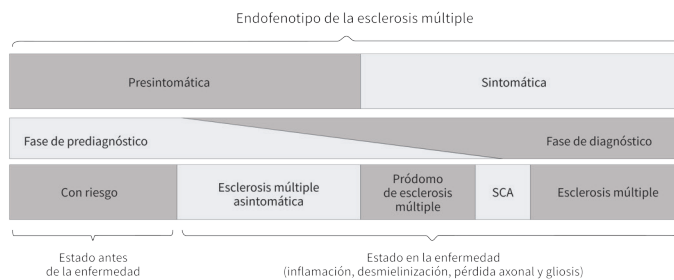
La **figura 3** muestra la RM realizada a un paciente tras un SCA, donde se observan las lesiones cerebrales típicas de la EM en una secuencia potenciada en T2 (a), en otra potenciada en T1 tras administración de contraste paramagnético (b) y en una última secuencia potenciada en la médula espinal (c). Las lesiones afectan típicamente a la sustancia blanca cerebral, son ovoideas, hiperintensas en secuencias potenciadas en T2 (a), afectan frecuentemente al cuerpo caloso (rectángulo rojo) y en el cerebro se localizan en tres zonas típicas que permiten establecer el diagnóstico de diseminación en espacio: yuxtacorticales, periventriculares (cuadrados naranjas) e infratentoriales (cuadrados amarillos). En las secuencias potenciadas en T1, tras la administración de contraste paramagnético (b), las lesiones que se hayan formado más recientemente presentaran un realce, en este caso nodular (círculo rojo). En la médula espinal (c), las lesiones típicas de la EM ocupan habitualmente menos de un cuerpo vertebral de longitud y menos de la mitad del diámetro antero-posterior de la médula, localizándose frecuentemente en la periferia de la misma (rectángulo naranja). Fuente Vidal-Jordana (2016).

que no cumplen todos los criterios diagnósticos suficientes, pero se puede empezar a considerar que se encuentren en una primera fase de desarrollo de la enfermedad.

Un segundo brote supone ser diagnosticado de EM. Además, según la última revisión de los criterios de McDonald (Thompson et al. 2018), una persona del grupo SCA que presente daños neurológicos en la RM también puede ser diagnosticada de EM (Polman et al., 2011).

En la **figura 4** (Giovannoni, 2017), se muestran gráficamente las diferentes fases previas al diagnóstico de EM.

FIGURA 4. FASES DE LA EM



Fuente adaptada de Giovannoni (2017)

3.2.3. Clasificación

Existen diversas formas evolutivas típicas de la enfermedad (**figura 5**) y distinguirlas es primordial para poder establecer el tratamiento (Cavone y Chiarugi, 2012; Miller et al., 2008).

ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE RECURRENTE (EMRR)

Se caracteriza por la aparición de los síntomas en forma de brotes que pueden presentar una duración de días, semanas e incluso meses, variando entre episodios y con un empeoramiento progresivo. Según la Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple (NMSS), el 85 % de las personas con EM recibe un diagnóstico de EMRR al comienzo de la enfermedad.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA (EMPP)

Se caracteriza por la aparición de los síntomas de forma progresiva, especialmente relacionados con la capacidad de caminar y la fuerza motora. Según la NMSS, el 15 % de las personas que padecen EM son diagnosticadas como EMPP.

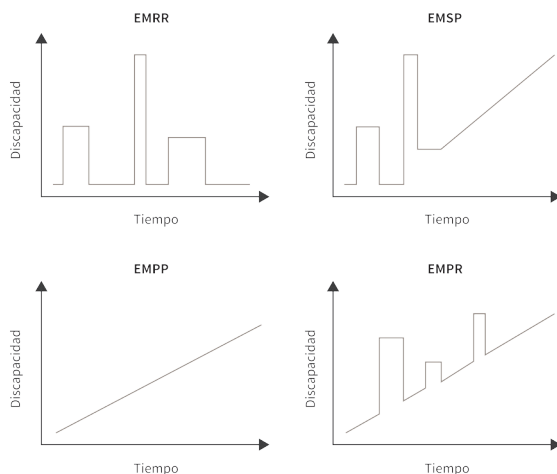
ESCLEROSIS MÚLTIPLE SECUNDARIA PROGRESIVA (EMSP)

Este tipo de EM se puede diagnosticar tras un diagnóstico inicial de EMPP, si la discapacidad aumenta, con o sin evidencias de recaídas. Sin tratamiento, aproximadamente el 50 % de las personas diagnosticadas en un primer momento de EMRR evoluciona a EMSP.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE PROGRESIVA RECURRENTE (EMPR)

Es el tipo de EM menos común y afecta en torno a un 3 % de los pacientes diagnosticados de EM. Se caracteriza por una progresión constante de la enfermedad desde el principio y por incrementos ocasionales en su evolución.

FIGURA 5. FORMAS EVOLUTIVAS DE LA EM



3.2.4. Neuropsicología clínica en la esclerosis múltiple

La EM es considerada una de las enfermedades más incapacitantes en adultos jóvenes (Arango-Lasprilla, DeLuca y Chiaravalloti, 2007), con déficits cognitivos que suponen un alto impacto en la calidad de vida de estos pacientes (Abasiyanik, Ertekin, Kahraman, Yigit y Özakbas, 2019; Benito-León, Morales y Rivera-Navarro, 2002), así como en el ámbito social y laboral (Campbell, Rashid, Cercignani y Langdon, 2017; Raggi et al., 2015). En general, se ha demostrado que el deterioro cognitivo afecta al 40-80 % de los pacientes con EM (Fischer et al. 2014). Sin embargo, algunos autores difieren de estos datos y afirman que dependen del curso de la enfermedad; por ejemplo, el tipo de EMSP muestra una prevalencia de deterioro cognitivo del 83 %, mientras que el SCA presenta una prevalencia de deterioro cognitivo de, aproximadamente, el 27 % (Potagas et al., 2008). En este sentido, los resultados parecen ser contradictorios: algunos estudios afirman que estas diferencias desaparecen, en gran medida, después de controlar la discapacidad física, es decir, los efectos físicos de la enfermedad (Potagas et al., 2008); otros autores, no obstante, sujetan que las diferencias se mantienen (Ruet, Deloire, Charré-Morin, Hamel y Brochet, 2013). El deterioro cognitivo aparece en etapas muy tempranas de la enfermedad (Glanz et al., 2007; Olivares et al., 2005; Schulz, Kopp, Kunkel y Faiss, 2006) e incluso en pacientes con una duración media de un mes desde su primer síntoma (Achiron y Barak, 2003). El rendimiento cognitivo en las primeras etapas de la enfermedad podría predecir la evolución (Zipoli et al., 2010), incluso el curso de la enfermedad (Moccia et al., 2016).

Por otro lado, se ha descrito que los déficits cognitivos aumentan con la edad (Amato, Ponziani, Siracusa y Sorbi, 2001) y el tiempo de evolución de la enfermedad (Achiron y Barak, 2013), debido a un aumento de las lesiones cerebrales (Amato, Zipoli y Portaccio, 2006).

Respecto al perfil neuropsicológico de la EM, este parece ser heterogéneo debido a una alta variabilidad entre pacientes que depende de la afectación anatomopatológica y del número y localización de las lesiones (de Castro, Aranguren, Arteche y Otano, 2002; DeLuca, Yates, Beale y Morrow, 2015). A pesar de esta heterogeneidad, las funciones más afectadas son las siguientes: aprendizaje y memoria a largo plazo (Bobholz et al., 2006; Deluca, Leavitt, Chiaravalloti y Wylie, 2013), memoria de trabajo (Lengenfelder et al., 2006), atención compleja (sostenida o dividida) (McCarthy, Beaumont, Thompson

y Peacock, 2005) y funciones ejecutivas (Amato et al., 2010; Cerezo-García, Martín-Plasencia y Aladro-Benito, 2015; Chiaravalloti y DeLuca, 2008).

Más allá de las alteraciones cognitivas, esta enfermedad suele ir acompañada de trastornos psiquiátricos. Entre ellos, el más frecuente es el diagnóstico de depresión, con una prevalencia de entre el 50 % y el 65 % en pacientes que sufren EM (Feinstein, Magalhaes, Richard, Audet y Moore, 2014; Kalb, Feinstein, Rohrig, Sankary y Willis, 2019; Mrabet, Ben Ali, Kchaou y Belal, 2014), influyendo, en algunos casos, en el rendimiento cognitivo (Nunnari et al., 2015). En lo funcional, también se observan dificultades y cambios, mostrando una mayor prevalencia de síntomas relacionados con la fatiga, con un porcentaje del 53-87 en población con EM (Arnett y Forn, 2007; Rietberg y van Wegen, 2019).

3.2.5. Instrumentos de valoración

BATERÍAS NEUROPSICOLÓGICAS

Como se mencionó anteriormente, la variabilidad de los resultados puede depender de las pruebas utilizadas; por lo tanto, es de gran importancia seleccionar pruebas adecuadas con el objetivo de hallar los síntomas incluso en las primeras fases de la enfermedad. Las baterías breves y fáciles de administrar tienen la desventaja de no evaluar todos los dominios cognitivos.

En este sentido, una de las baterías más utilizadas, tanto en clínica como en investigación, es la *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests* (BRB-N) (Rao, 1990), cuya aplicación tiene una duración de 25-30 minutos. Esta batería consiste en cinco pruebas: el *Selective Reminding Test* (SRT), el *10/36 Spatial Recall Test* (SPART), el *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT), el *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT) y la *Word List Generation* (WLG). Alcanza valores de especificidad de 94 % y sensibilidad de 71 % en población con EM. Existen diferentes estudios normativos en otros países de dicha batería, como Países Bajos, Francia y Alemania (Boringa, Lazon, Reuling, Adèr, Pfenning, Lindeboom et al., 2001; Dujardin, Sockeel, Cabaret, De Sèze y Vermersch, 2004; Scherer, Baum, Bauer, Göhler y Miltenburger, 2004). Sin embargo, algunos autores postulan que la BRB-N no es lo suficientemente buena para determinar la evolución cognitiva de los pacientes debido al efecto de la práctica (Portaccio et al., 2010), problemas en la detección de déficits de memoria (Dent y Lincoln, 2000) y la presencia de

altos porcentajes de falsos negativos. Algunos autores proponen una forma más breve de BRB-N, que está compuesta por los *test* SDMT, PASAT 3” y SRT, y demuestran que únicamente esas tres pruebas identifican de forma adecuada el déficit cognitivo con una alta sensibilidad (94 %) y especificidad (84 %) (Portaccio et al., 2009); incluso un deterioro en una de estas tres pruebas sería indicativo de deficiencias cognitivas (Hansen et al., 2015). Así, el SDMT, el SRT o el PASAT, de forma aislada, también parecen detectar déficits cognitivos.

Existen otras baterías para evaluar los déficits cognitivos de la EM: la *Minimal Assessment of Cognitive Functions in Multiple Sclerosis* (MACFIMS) (Benedict et al., 2002), la *Brief International Cognitive Assessment for MS* (BICAMS) (Langdon et al., 2012), la *Screening Examination for Cognitive Impairment* (SEFCI) (Beatty et al., 1995), la *Neuropsychological Screening Battery* (NSB) (Franklin, Heaton, Nelson, Filley y Seibert, 1988), la *Basso Screening Battery* (Basso, Beason-Hazen, Lynn, Rammohan y Bornstein, 1996) y la *Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire* (MSNQ) (Benedict et al., 2003).

ESCALAS FUNCIONALES Y EMOCIONALES

Como se ha comentado anteriormente, la EM provoca afectación no solo cognitiva, sino también emocional, funcional y físico. Para la evaluación de estas áreas, suelen utilizarse las siguientes escalas: el *Beck’s Depression Inventory II* (BDI II), que evalúa la sintomatología depresiva; la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), que cuantifica el grado de discapacidad en EM; y la *Fatigue Severity Scale* (FSS), que analiza los síntomas de fatiga.

3.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

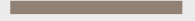
Actualmente, existen siete principios activos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento de la EM. Cinco de estos principios activos (interferón beta, acetato de glatiramero, teriflunomida, dimetil fumarato y alemtuzumab) están aprobados como tratamiento de primera línea; los otros dos (natalizumab y fingolimod) solo se pueden administrar como tratamiento de segunda línea (en pacientes que no hayan

presentado respuesta a un tratamiento previo). Todos estos tratamientos han demostrado disminuir la actividad de la enfermedad y son capaces, por tanto, de modificar el curso de la misma.

En este primer capítulo, se ha presentado una serie de consideraciones generales que enmarcan este estudio e introducen lo que constituirá el desarrollo de las bases metodológicas en los próximos apartados.

MARCO EMPÍRICO

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS



1

Justificación de la necesidad de una ampliación normativa en las medidas neuropsicológicas para muestras de jóvenes

Como se ha expuesto con anterioridad, los datos normativos son indispensables para poder realizar una exploración neuropsicológica válida. Para disponer de estos datos, necesitamos una muestra representativa de la población; cuanto mayor sea el número de sujetos de una muestra, mejor será dicha representación. La normalización preliminar de la batería NN en sujetos menores de 49 años incluía 179 sujetos, mientras que el actual trabajo incluye una n total de 265 sujetos sanos, es decir, un 50% más que la inicial. Es esperable, entonces, que la n actual ampliada reduzca el error de estimación de los parámetros de la población y redunde en una mejor interpretación de los rendimientos de los pacientes individuales. Además, en el presente trabajo se incluye la reevaluación que se realizó a 32 sujetos de la muestra un año después del inicio de las exploraciones. Esta reevaluación, previamente inexistente, permite valorar la fiabilidad *test-retest* de la batería NN en estos sujetos.

2

Objetivos

OBJETIVOS GENERALES:

1. Realizar una extensión de la muestra normativa del proyecto NNj.
2. Evaluar la utilidad de la batería NN en pacientes con EMRR.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Estudiar el efecto de las variables sociodemográficas en el rendimiento de los *test* cognitivos.
2. Explorar la fiabilidad *test-retest* de la batería NN.
3. Estudiar si la batería NN es más sensible que la batería BRB-N para detectar déficits cognitivos.
4. Describir las dificultades cognitivas que caracterizan a los pacientes con EMRR mediante la batería NN.

3

Hipótesis

HIPÓTESIS GENERALES:

1. El aumento de la muestra mejorará las características psicométricas de la batería NN.
2. El estudio normativo proporcionará datos válidos y fiables para establecer el deterioro cognitivo en pacientes con EMRR.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS:

1. Se observará, en los test cognitivos, que la escolaridad y la edad afectan significativamente al rendimiento.
2. La batería NN mostrará una alta fiabilidad test-retest al año en sujetos sanos jóvenes.
3. Se observará una mayor capacidad para detectar alteraciones cognitivas con la batería NN, en comparación con la batería BRB-N.
4. Se extraerá un perfil completo de las funciones cognitivas alteradas de pacientes con EMRR.

MÉTODO



1

Sujetos

En este estudio transversal, se reclutaron sujetos de ambos géneros y con edades comprendidas entre los 18 y los 49 años. La muestra global incluyó una ampliación de los estudios normativos anteriormente publicados por el grupo dirigido por el Dr. Peña-Casanova (Aranciva et al., 2012; Calvo et al., 2013; Casals-Coll et al., 2013; Palomo et al., 2013; Peña-Casanova et al., 2012; Rognoni et al., 2013), compuesta por 265 sujetos sanos y 24 sujetos con EM.

El reclutamiento de la ampliación de la muestra de sujetos sanos se realizó de forma accidental entre 2015 y 2016, estratificándose por edad, género y educación (**tabla 4**). La muestra preliminar se recogió entre 2010 y 2011. Los sujetos sanos fueron reclutados mediante la difusión del estudio entre los alumnos del Máster de Neuropsicología y Neurología de la Conducta de la Universitat Autònoma de Barcelona, a través de carteles que se distribuyeron en el Hospital del Mar y mediante recomendaciones de personas conocedoras del estudio. De esta muestra, se reevaluó a 32 sujetos estratificados de forma equitativa por edad, género y años de escolaridad, un año después.

Los pacientes fueron reclutados durante el año 2016 en la Unidad de enfermedades desmielinizantes del Servicio de Neurología del Hospital del Mar (Barcelona).

Ambos estudios fueron aprobados por el Comité Ético de Investigaciones Científicas (CEIC) del Parc Salut Mar y se realizaron de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 1997).

Todos los participantes, tanto del estudio de normalización como de EM, eran de raza caucásica, residentes y escolarizados en España y, como mínimo, tenían un nivel básico de lectura y escritura. Su lengua de escolarización dependía del lugar de procedencia (castellano, catalán, gallego o euskera), pero todos eran castellanoparlantes, ya fuera como primera o segunda lengua.

TABLA 4. ESTRATIFICACIÓN DE LA MUESTRA DE SUJETOS SANOS SEGÚN LOS DATOS DEMOGRÁFICOS*

| Escolaridad | Edad | | | | |
|----------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | 18-24 | 25-31 | 32-38 | 39-45 | 46-49 |
| Sin estudios (estudios primarios no realizados) | - | - | - | - | 8 mujeres |
| Primer grado (graduado escolar o 3.º ESO) | 8 mujeres 8 hombres | 8 mujeres 8 hombres | 8 mujeres 8 hombres | 8 mujeres 8 hombres | 8 mujeres 8 hombres |
| Bachiller superior (COU, BUP. o FP) | 8 mujeres 8 hombres | 8 mujeres 8 hombres | 8 mujeres 8 hombres | 8 mujeres 8 hombres | 8 mujeres 8 hombres |
| Universitario (Diplomados y licenciados universitarios) | 8 mujeres 8 hombres | 8 mujeres 8 hombres | 8 mujeres 8 hombres | 8 mujeres 8 hombres | 8 mujeres 8 hombres |

* Las casillas se han completado teniendo en cuenta los datos sociodemográficos vigentes en el Instituto Nacional de Estadística (INE), que revelan que, para los grupos de edad de 16-24 años, 25-34 años y 35-44 años, el porcentaje de personas en España que se declaran analfabetos o sin estudios reglados es muy bajo (2.5 %, 3 % y 5 %, respectivamente). Para mayores de 45 años, este porcentaje se eleva al 18 %, lo que justifica su inclusión en el estudio. En el primer grupo de edad (18-24 años), no se contempla haber cursado estudios universitarios.

Ningún sujeto recibió compensación económica ni de otro tipo por su participación en el estudio.

Los criterios de inclusión y exclusión para los sujetos sanos se presentan en las **tablas 5 y 6**.

TABLA 5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS SUJETOS SANOS

| | |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Hoja de consentimiento informado, aprobada por el Comité Ético y firmada por el sujeto e investigador |
| 2. | Edad comprendida entre los 18 y los 49 años |
| 3. | Condiciones físicas y psicológicas adecuadas para realizar las evaluaciones |
| 4. | Puntuación menor o igual a 4 en la <i>Modified Hachinski Ischemic Scale</i> (MHIS) (Rosen, Terry, Fuld, Katzman y Peck, 1980) |
| 5. | Puntuación menor a 37 en la <i>Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia</i> (IDDD) (Böhm, Peña-Casanova, Aguilar, Hernández, Sol y Blesa, 1998; Teunisse, Derix y Van Crevel, 1991) |
| 6. | Puntuación mayor o igual a 24 en el <i>Mini Mental State Examination</i> (MMSE) (Blesa et al., 2001; Folstein, Folstein y McHugh, 1975) |
| 7. | Puntuación mayor o igual a 4 en la <i>Memory Impairment Screen</i> (MIS) (Buschke et al., 1999) |
| 8. | Estado médico y farmacológico estable durante los 3 meses anteriores al inicio de la evaluación |
| 9. | Ausencia de anomalías clínicamente significativas |
| 10. | Escolarizados en España |

TABLA 6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE LOS SUJETOS SANOS

| | |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Cualquier enfermedad del SNC que pueda afectar al nivel cognitivo de los sujetos (tumor cerebral, hidrocefalia, epilepsia, hematoma subdural, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular o historia de TCE grave) |
| 2. | Enfermedad sistémica activa o no controlada, asociada con deterioro cognitivo (hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12, diabetes dependiente de insulina) |
| 3. | Depresión mayor o trastorno distímico, según el DSM-IV |
| 4. | Enfermedad cardiovascular que pudiera afectar a las funciones cognitivas |
| 5. | Enfermedades infecciosas (sífilis terciaria, VIH) |
| 6. | Historial o presencia de abuso de alcohol o drogas |

A continuación, se presentan los datos sociodemográficos de la muestra de sujetos sanos (n=265) en la **tabla 7**.

TABLA 7. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS DE LA MUESTRA DE SUJETOS SANOS QUE FUERON EVALUADOS MEDIANTE LA BATERÍA NN

| | |
|----------------------------------------------------------|--------------------|
| Edad, media (DE) [rango] | 36.6 (9.7) [18-49] |
| Género (% mujeres) | 129 (49 %) |
| Años de edad de escolaridad (media [DE] [rango]) | 13.1 (3.4) [8-20] |
| ESTADO CIVIL (n [%]) | |
| Soltero | 117 (44 %) |
| Casado/en pareja | 118 (45 %) |
| Separado/divorciado | 27 (10 %) |
| Viudo | 3 (1 %) |
| LENGUA MATERNA (n [%]) | |
| Castellano | 208 (78 %) |
| Catalán | 43 (16 %) |
| Euskera | 11 (4 %) |
| Gallego | 3 (2 %) |
| Bilingüismo, si (n [%]) | 100 (38 %) |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN (n [%] [RANGO]) | |
| MMSE | 29.8 (0.4) [27-30] |
| MIS | 8.7 (0.4) [6-8] |
| MHIS | 0.0 (0.05) [0-2] |
| IDDD | 33.0 (0.0) [33] |
| Ausencia de antecedentes familiares con demencia (n [%]) | 212 (80 %) |

TABLA 7. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS DE LA MUESTRA DE SUJETOS SANOS QUE FUERON EVALUADOS MEDIANTE LA BATERÍA NN

| HÁBITOS PERSONALES (n [%]) | |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Café | 184 (69 %) |
| Tabaco | 117 (44 %) |
| Alcohol | |
| <1 vaso/día | 161 (61 %) |
| 1-2 vaso/día | 38 (14 %) |
| >2 vaso/día | 2 (1 %) |
| ANTECEDENTES FAMILIARES DE TRASTORNO MENTAL (n DE 1.º GRADO/n DE 2.º GRADO [%]) | |
| Alzheimer | 17/21 (6/8 %) |
| Parkinsonismo | 3/6 (1/2 %) |
| Otras demencias | 2 (1 %) |
| Síndrome de Down | 2/4 (1/2 %) |
| HISTORIA PERSONAL MÉDICA (n [%]) | |
| Depresión o ansiedad | 6 (2 %) |
| Cefalea | 8 (3 %) |
| Asma | 6 (2 %) |
| Patología de la tiroides | 6 (2 %) |
| Hiperlipemia | 8 (3 %) |
| Gastritis | 6 (2 %) |
| Arritmia | 5 (2 %) |
| TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (n [%]) | |
| Antidepresivos o ansiolíticos | 6 (2 %) |
| Broncodilatadores | 5 (2 %) |
| Terapia hormonal sustitutiva | 5 (2 %) |
| Corticoides | 4 (2 %) |
| Tratamiento tiroideo | 4 (2 %) |
| Otros tratamientos | 18 (7 %) |

DE: Desviación estándar; IDDD: *Interview for the Deterioration of Daily Living in Dementia*; MHIS: *Modified Hachinski Ischemic Scale*; MIS: *Memory Impairment Screen*; MMSE: *Mini Mental State Examination*

En relación al reclutamiento de los pacientes, los criterios de inclusión y exclusión se presentan en las **tablas 8 y 9**.

TABLA 8. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES CON EM

TABLA 9. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE LOS PACIENTES CON EM

A continuación, se presentan los datos sociodemográficos de la muestra de pacientes con EM (n=24) en la **tabla 10**.

TABLA 10. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS DE LA MUESTRA DE PACIENTES CON EM

| | |
|------------------------------------------|---------------------|
| Edad (media [DE] [rango]) | 36.21 (6.5) [23-47] |
| Género (% mujeres) | 13 (54.2 %) |
| Años de escolaridad (media [DE] [rango]) | 14.54 (2.9) [8-19] |
| EDSS | 1.35 (1.02) [0-3] |
| Años de evolución | 8.4 (6.6) [1-29] |
| Número de brotes | 3.3 (2.7) [1-10] |
| Tiempo desde el último brote (años) | 3.6 (3.6) [1-17] |
| Tratamiento farmacológico para la EM | 18 (75 %) |
| Otros fármacos | 8 (33.3 %) |
| Quejas cognitivas | 9 (37.5 %) |

DE: Desviación estándar y esclerosis múltiple; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; EM: esclerosis múltiple

El tratamiento farmacológico que tenían asignado los pacientes para la EM lo constituían los siguientes fármacos: interferón beta-1a, interferón beta-1b, natalizumab, dimetilfumarato, acetato de glatirámero y fingolimod. Otros fármacos que también tenían para otros síntomas estaba constituido, fundamentalmente, por antidepresivos, ansiolíticos, antiepilépticos, hormonas tiroideas, vitaminas y suplementos minerales.

Ninguno de los participantes presentaba historia o abuso actual de consumo de drogas.

2

Instrumentos

2.1. BATERÍA NEURONORMA

A continuación, se muestra una breve descripción de las pruebas que componen la batería NN.

SPAN VERBAL

El *span* verbal o dígitos es una tarea de atención y memoria que consiste en repetir secuencias de dígitos cada vez mayores. Consta de dos *subtest*: uno de repetición en sentido directo y otro en inverso. La tarea directa se considera una medida de atención verbal más que de memoria, como se afirmaba anteriormente (Spitz, 1972). La tarea de dígitos inversos implica un rastreo mental en el que intervienen procesos verbales y visuales, así como memoria de trabajo (Larrabee y Kane, 1986). El rango normal de ejecución es de 7 + 2 dígitos, sin embargo, en la adaptación española del *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition* (WAIS-III) este rango se sitúa en 6 + 1 (Wechsler, 1999). Esta diferencia puede deberse al menor número de sílabas de los números en lengua inglesa en comparación con la castellana (Olazaran Jacobs y Stern, 1996). En el proyecto NN, se utilizó la versión incluida en el Test Barcelona (Peña-Casanova, 1991). La variable principal, en ambos casos, es la longitud de la serie más larga devuelta correctamente. Se analizaron dos variables, una para dígitos directos, con un rango de 0 a 9, y otra para los inversos, con un rango de 0 a 8.

SPAN VISUOESPACIAL

La versión de *span* visuoespacial o Cubos de Corsi utilizada en esta prueba proviene de la *Wechsler Memory Scale III* (WMS III; Wechsler, 2004). Evalúa

la capacidad atencional, la memoria espacial y la memoria de trabajo, de la misma manera que lo hace el *span* verbal, pero de modo visual (Kessels, van den Berg, Ruis y Brands, 2008). Consiste en la repetición de una secuencia de movimientos que el examinador realiza con nueve cubos distribuidos aleatoriamente sobre un tablero. El examinador toca los cubos en un orden determinado y el sujeto debe tocar los mismos cubos en el mismo orden. Al igual que la tarea de dígitos, el *span* visuoespacial consta de dos *subtest*: uno directo y otro inverso. En este último, la persona examinada debe realizar la secuencia de toques al revés que el examinador. Las variables recogidas corresponden al último ítem realizado correctamente. Se debe aclarar que el *span* no coincide con esta variable, sino que se corresponde con el último ítem correcto más uno. El rango de puntuaciones para el último ítem realizado, tanto para orden directo como para el inverso, con un rango de 0 a 9. El *span* visuoespacial, tanto directo como inverso, se sitúa entre 1 y 2 puntos por debajo del verbal (Kaplan, Fein, Morris y Delis, 1991).

TRAIL MAKING TEST (TMT)

Esta prueba de atención, velocidad visuomotora, capacidad motora, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y flexibilidad consta de dos partes (Lezak, 2012; Crowe, 1998). En la primera parte (A), se proporciona al sujeto una hoja con números distribuidos al azar y este debe trazar una línea uniendo los números en orden ascendente tan rápido como le sea posible. En la segunda parte (B), se insertan también letras y el sujeto debe trazar la línea alternando entre letras y números, siguiendo la secuencia numérica y alfabética, respectivamente. En la parte A se evalúa la atención sostenida y la velocidad visuomotora, mientras que la parte B evalúa, además, la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva (Mitrushina et al., 2005). La prueba fue administrada según las normas de administración descritas por Reitan y Wolfson (1993). No se estableció un tiempo límite para la realización de la tarea. La puntuación obtenida por los sujetos fue el tiempo, en segundos, que emplearon en completar cada una de las partes del *test*.

SYMBOL DIGIT MODALITIES TEST (SDMT)

El SDMT evalúa la atención, el rastreo visual, la velocidad de procesamiento mental y la velocidad visuomotora (Smith, 1973). Este *test* consiste en la

presentación de una serie de claves geométricas relacionadas con una serie de números del 1 al 9. El sujeto debe emparejar cada una de las claves con los números; es decir: escribir el número que se corresponde con cada clave, tan rápido como pueda, durante 90 segundos. Antes se lleva a cabo un entrenamiento con diez elementos. La administración de la prueba se realizó según los procedimientos estándar indicados en el manual del *test* (Smith, 1982). La puntuación máxima es de 110 puntos.

BOSTON NAMING TEST (BNT)

La prueba de denominación BNT (Kaplan et al., 2001) consta de 60 láminas con dibujos de objetos ordenados en función del grado de familiaridad y frecuencia, los cuales se presentan visualmente. El sujeto debe reproducir el nombre del objeto que se muestra. En caso de una percepción errónea, se facilita una pista semántica y si el sujeto examinado continúa sin recuperar el nombre adecuado, se proporciona una pista fonológica. En la versión utilizada, se sustituyó el elemento «pretzel» (*bretzel*), muy poco frecuente en nuestro idioma, por la mucho más conocida palabra «magdalena». La variable principal se obtiene del sumatorio de ítems denominados sin ayuda y de aquellos correctos tras la pista semántica, con un rango de 0 a 60.

TOKEN TEST ABREVIADO (TT)

El TT es una prueba de comprensión lingüística que consta de 36 órdenes distribuidas en seis partes con dificultad creciente (De Renzi y Faglioni, 1978). El material está compuesto de 20 fichas en cinco colores, dos formas (círculos y cuadrados) y dos tamaños (pequeño y grande). Se van dando órdenes al sujeto para que ejecute diferentes acciones con estas fichas. En las cinco primeras partes, el examinador puede repetir la orden si el sujeto no la ha ejecutado adecuadamente, consiguiendo, en este caso, medio punto. La repetición no se permite en la sexta parte. El rango de puntuaciones es de 0 a 36.

JUICIO DE ORIENTACIÓN DE LÍNEAS (JLO)

En esta tarea de capacidad visuoperceptiva y de orientación espacial (Benton, Hannay y Varney, 1975), se muestra al sujeto una serie de láminas en las que aparece un segmento (ítem) con una inclinación determinada, acompañado

de un abanico de segmentos en diferentes ángulos que sirven de referencia. Este *test* presenta dos versiones y diferentes versiones reducidas (Lezak, 2012 y Strauss et al., 2006). La versión utilizada está compuesta por 20 ítems, los cuales hay que emparejar con el modelo en base a su inclinación. La puntuación tiene un rango de 0 a 20.

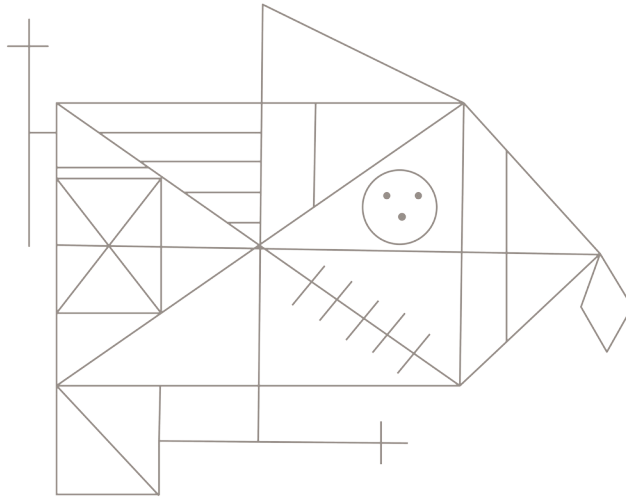
FREE AND CUED SELECTIVE REMINDING TEST (FCSRT)

El FCSRT (Buschke, 1984) es una prueba de aprendizaje y memoria verbal en la que deben ser recordadas 16 palabras presentadas de forma escrita. El sujeto debe leerlas en voz alta e identificarlas en una categoría semántica. Esta misma pista semántica se proporciona en los ensayos posteriores de recuerdo facilitado, como ayuda para recuperar palabras que no se recordaron libremente. Con esta técnica, se asegura tanto el procesamiento semántico profundo como la atención durante el aprendizaje, aspecto imprescindible para un buen funcionamiento de la memoria (Lezak et al., 2012). Se realizan tres ensayos de aprendizaje y uno más de recuerdo diferido a los 30 minutos. Cada ensayo consta de una fase de recuerdo libre y otra fase de recuerdo facilitado. Se incluyeron cinco variables en el análisis: el recuerdo libre en el primer ensayo (rango de 0 a 16), el recuerdo libre total en los tres ensayos de aprendizaje (rango de 0 a 48), el recuerdo total en los tres ensayos (suma del libre y facilitado, rango de 0 a 48) y las dos variables del recuerdo diferido (libre y libre más facilitado, rango de 0 a 16 en ambas variables).

FIGURA COMPLEJA DE REY-OSTERRIETH (FCRO)

La FCRO se utiliza para evaluar tanto la capacidad práxica constructiva gráfica como la percepción y la memoria visual y la función ejecutiva. Se muestra al sujeto una lámina con una figura impresa (**figura 6**) y éste debe copiarla con la mayor precisión posible, sin advertirle que más tarde se pedirá que la dibuje de nuevo, pero de memoria. Se realizan dos ensayos de recuerdo: uno a los 3 minutos y otro a los 30 minutos. Se recogió el tiempo invertido en la copia, así como la exactitud de la misma y de las reproducciones de memoria. Para la corrección, se siguió el procedimiento propuesto por Meyers y Meyers (1995). El rango de puntuaciones de la exactitud en la copia y en las memorias es de 0 a 36.

FIGURA 6. IMAGEN DE LA FIGURA DE REY-OSTERRIETH



FLUENCIA VERBAL

La fluencia verbal es un tipo de tarea en la que el sujeto debe generar tantas palabras como sea posible atendiendo a una clave o categoría. Esta prueba evalúa funciones como la atención auditiva, la memoria a corto plazo, la habilidad para iniciar y mantener la producción de palabras, la flexibilidad mental, la capacidad de inhibición de respuesta, la velocidad de procesamiento mental, la memoria semántica y el acceso a la misma (Ruff, Light, Parker y Levin, 1997). En el protocolo NN se realizaron varias tareas: fluencia semántica (animales, frutas, verduras y utensilios de cocina), 3 fonológicas con letra inicial («P», «M» y «R»), 3 fonológicas de letra excluida (sin «A», sin «E» y sin «S») y una de fluencia verbal. En todos los casos, se decía al sujeto que disponía de 60 segundos para generar tantas palabras como pudiera, de acuerdo con la categoría o letra pertinente. Se contabilizaba el total de palabras correctas, sin tener en cuenta las posibles intrusiones ni repeticiones.

LETTER-NUMBER SEQUENCING (LNS)

La LNS es una prueba de memoria de trabajo que consiste en la repetición de una secuencia de letras y números que el examinador presenta; el sujeto debe

ordenar, primero, los números de menor a mayor y, seguidamente, las letras por orden alfabético. En el proyecto NN, se utilizó el procedimiento indicado en el manual del WAIS-III (Wechsler, 1999). El rango de puntuación del *span* es de 0 a 7 y para la puntuación total es de 0 a 21.

TEST DE STROOP

El *test* de Stroop evalúa la capacidad atencional, la flexibilidad cognitiva y la inhibición (función ejecutiva) (Golden, 1978). La versión utilizada en este estudio, consta de tres partes. En la primera parte del *test*, se muestra una lista con el nombre de tres colores repetidos al azar. En la segunda, se muestra una lista con letras «X» impresas en la tinta de esos tres colores y el sujeto debe identificar y denominar los colores. En la última parte, se muestra una lista en la que aparecen los nombres de los colores escritos en tinta de color incongruente con su nombre y el sujeto debe decir el color de la tinta, inhibiendo la lectura. Se analizan las tres partes, que consisten en el número de ítems realizados en los 45 segundos permitidos para cada una de las partes.

TORRE DE LONDRES (TOL^{DX})

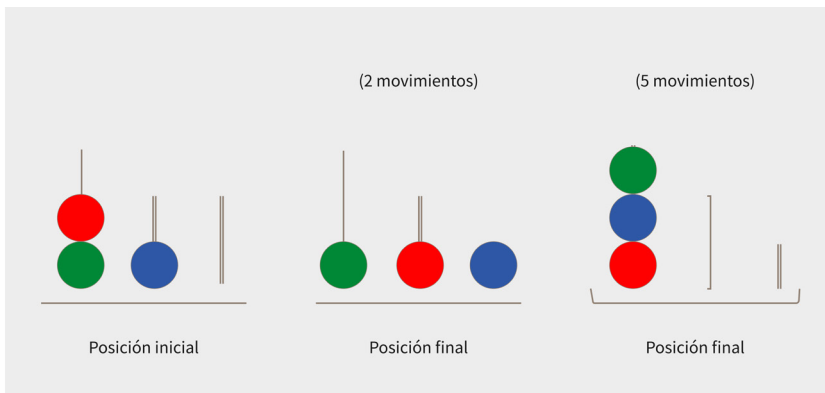
La prueba de la Torre de Londres fue diseñada originalmente por Shallice (1982). En el presente trabajo se ha usado la versión de la Universidad de Drexel, que difiere de la original en algunos aspectos de administración y corrección (Culbertson y Zillmer, 2001). Evalúa algunas funciones ejecutivas, como planificación, organización, inhibición y resolución de problemas. El *test* consta de 10 problemas de dificultad creciente. Se permitió un máximo de 2 y hasta 20 movimientos para solucionar cada problema. Se consideraron cinco variables:

- a. Total de ítems correctos: suma de los problemas que se solucionaron en el mínimo de movimientos posibles. La máxima puntuación era de 10.
- b. Movimientos totales: suma total del número de movimientos que el sujeto realizaba para solucionar todos los problemas. Se consideraba un movimiento cuando la bola era totalmente extraída de un palo y colocada en otro o en el mismo (la bola había llegado a la base del palo o sobre la última bola del mismo). La puntuación total constaba del sumatorio de los movimientos en exceso de cada ítem (movimientos realizados

menos movimientos mínimos posibles) (**figura 7**). El rango de puntuaciones posible se situaba entre 0 y 145.

- c. Tiempo de inicio o latencia: suma del tiempo transcurrido desde la presentación de cada problema hasta que se realizaba el primer movimiento de cada uno de ellos.
- d. Tiempo de ejecución: suma del tiempo transcurrido desde el primer movimiento hasta el final de cada uno de los problemas.
- e. Tiempo de resolución: suma del tiempo transcurrido desde la presentación del problema hasta su resolución.

FIGURA 7. EJEMPLO DE PROBLEMAS DE LA TORRE DE LONDRES



VISUAL OBJECT AND SPACE PERCEPTION BATTERY (VOSP)

Esta prueba evalúa la capacidad visuoperceptiva y visuoespacial. Se administraron cinco de los nueve *subtest* que componen el VOSP (Warrington y James, 1991): el *test* de cribado, dos *test* de percepción de objetos y dos de percepción espacial.

En el *test* de cribado de detección de la forma, se muestran 20 estímulos que presentan, en medio, una «X» degradada; el sujeto debe determinar si esta «X» está o no presente.

En el *test* de decisión de objeto, se presentan 20 estímulos con cuatro siluetas (un objeto real en dos dimensiones y tres distractores) y el sujeto debe identificar el objeto real.

En el *test* de siluetas progresivas, el sujeto debe identificar dos objetos, en posición no prototípica, en una serie de diez láminas cada uno, en las que el objeto aparece rotado en ángulo decreciente; se pide al sujeto que detecte de qué objeto se trata en cuanto pueda.

En el *test* de discriminación de la posición, se muestran 20 láminas con dos cuadrados adyacentes; en uno de ellos hay un punto situado exactamente en el centro y, en el otro, el punto se encuentra desviado del medio. Se pide al sujeto que decida cuál de los dos cuadrados contiene el punto centrado.

Por último, se administró el *test* de localización del número, en el que se presentan diez láminas, cada una de ellas con dos cuadrados, uno sobre el otro. El cuadrado superior contiene números del 1 al 9, distribuidos aleatoriamente; el inferior presenta un punto situado en la misma posición que el número del cuadrado superior. El sujeto debe identificar cuál es el número que se corresponde con la posición del punto. Se analizaron cuatro variables, dejando de lado la puntuación en la prueba de cribado (que sirve para descartar anomalías visuales que impidan la administración del resto de pruebas). El rango de puntuaciones es de 0 a 20, excepto en la última prueba, que es de 0 a 10.

2.2. BATERÍA *BRIEF REPEATABLE BATTERY OF NEUROPSYCHOLOGICAL TESTS* (BRB-N)

A continuación, tal y como se ha hecho para la batería NN, se presentan las pruebas que componen la batería BRB-N versión A. Se utilizó una versión traducida y validada en población española (Sepulcre et al., 2006).

SELECTIVE REMINDING TEST (SRT)

El SRT (Buschke, 1973) es una prueba que evalúa el aprendizaje y la memoria verbal. Consta de una lista de 12 palabras y 6 ensayos. En primer lugar, el examinador lee el listado de palabras y el sujeto debe recordar el mayor número de ellas. Posteriormente, se recuerda al paciente las palabras que olvidó decir y este debe intentar, de nuevo, recordar el mayor número posible. Este procedimiento se repite durante seis ensayos.

El SRT tiene tres puntuaciones: SRT-L es la puntuación obtenida a partir de la suma total de las palabras almacenadas a largo plazo en los seis ensayos (consideramos largo plazo cuando el sujeto recuerda una palabra en dos en-

sayos consecutivos); SRT-C es la puntuación obtenida de la suma total de las palabras recuperadas en todos los ensayos posteriores; y la SRT-D es el total de palabras recordadas después de un período de tiempo de 15 minutos.

10/36 SPATIAL RECALL TEST (SPART)

El SPART es una tarea de memoria visuoespacial. Consta de 3 ensayos más uno diferido (Barbizet y Cany, 1968). Se muestra un tablero con una cuadrícula de 6x6 y 10 círculos durante 10 segundos; después, el sujeto debe recordar la posición exacta de los círculos para, posteriormente, dibujarlos en una fichas similares al tablero que se proporcionan. Se repite la misma tarea durante 3 ensayos y, de nuevo, de forma diferida, a los 15 minutos. La puntuación es la suma del total de respuestas correctas en los tres ensayos (SPART-T) y en el ensayo de recuerdo demorado (SPART-D).

SYMBOL DIGIT MODALITIES TEST (SDMT) (VERSIÓN ORAL)

El SDMT se presenta de forma oral para eliminar posibles efectos motores (Smith, 1991); la versión escrita está explicada en el punto anterior. El SDMT en versión oral evalúa atención y el rastreo visual, y consiste en la misma prueba que la escrita, pero, en este caso, el sujeto debe indicar qué número va en cada casilla, asociando mentalmente el símbolo con el correspondiente número. Es decir, el sujeto observa la serie de 9 símbolos geométricos sin sentido que están relacionados con números del 1 al 9. Es decir, durante 90 segundos, el sujeto sustituye los símbolos por los números correspondientes de forma verbal. La puntuación es el número total de sustituciones correctas.

PACED AUDITORY SERIAL ADDITION TEST (PASAT)

La prueba PASAT (Gronwall, 1977; Gronwall y Wrightson, 1974) evalúa la atención sostenida, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento de la información. El sujeto escucha, de un audio, diferentes números de una cifra y debe sumar el último con el penúltimo, dar la respuesta (oralmente) y así sucesivamente. No debe hacer una suma total de todos los números escuchados ni sumarlos a su respuesta. Por ejemplo, si el sujeto escucha los números 5, 7, 3 y 2, debe responder 12, 10 y 5. Existen dos ensayos en la prueba original, que varían en función del tiempo en el que aparece la presentación

de los números, 2 y 3 segundos, pero la versión utilizada presenta un número cada 3 segundos. La puntuación es el número de respuestas correctas.

WORD LIST GENERATION (WLG)

La prueba WLG es una tarea de fluencia semántica en la que el sujeto debe enunciar el mayor número de frutas y verduras durante 90 segundos (Rao, 1990). Existen dos versiones: versión A (frutas y verduras) y versión B (animales). La puntuación total es el número máximo de palabras evocadas, sin cuantificar repeticiones ni intrusiones.

2.3. ESCALAS ADMINISTRADAS EN EL ESTUDIO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

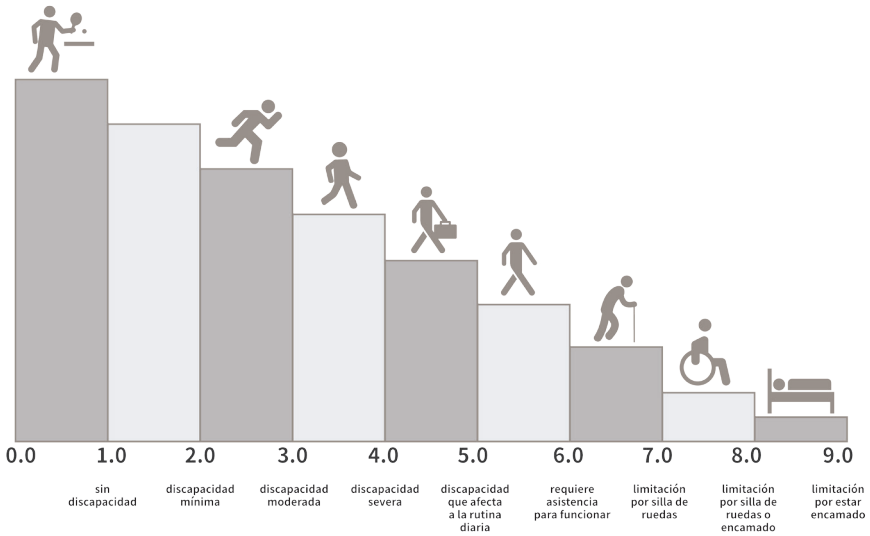
EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS)

La escala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) (Kurtzke, 1983) cuantifica el grado de discapacidad en EM. Su puntuación total se recoge a través de la evaluación de diversas funciones o ámbitos, entre las que encontramos las siguientes: piramidal, cerebelo, tronco del encéfalo, sensibilidad, vejiga e intestino, visión y funciones mentales. El resultado consiste en la suma de cada uno de los puntos anteriores y tiene una puntuación de 0 a 10 (normalidad y muerte, respectivamente). Normalmente, se utiliza la clasificación de discapacidad física según los valores 0-3 leve; 3.5-6.5 moderada; y 7-9 elevada (**figura 8**).

BECK'S DEPRESSION INVENTORY II (BDI II)

Uno de los instrumentos más utilizados para evaluar sintomatología depresiva en población general es el *Beck's Depression Inventory II* (BDI II) y ha resultado de gran utilidad, además, para detectar estos síntomas en EM (Minden et al., 2014). Es un cuestionario de autoevaluación de los síntomas depresivos. Consta de 21 ítems, cada uno de ellos formado por una serie de 4 a 7 frases, entre las que el paciente ha de elegir la que mejor describa cómo se encuentra en el momento actual.

FIGURA 8. ESCALA EDSS



Fuente adaptada de la *Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla*, 2018

FATIGUE SEVERITY SCALE (FSS)

Debido a la gran prevalencia de síntomas de fatiga en EM (Arnett y Forn, 2007; Bakshi, 2003; Krupp, 2006), es transcendental su valoración en dicha patología. Existen diversas escalas para su medición. Una de las más utilizadas es la *Fatigue Severity Scale* (FSS) (Krupp, 1989); consta de 9 ítems sobre la situación física en relación con la fatiga durante la semana anterior a la valoración, que el paciente debe puntuar entre 0 y 7, obteniéndose el valor medio.

3

Procedimiento

3.1. ESTUDIO DE NORMALIZACIÓN DE LA BATERÍA NEURONORMA

El procedimiento del estudio de los sujetos sanos fue muy similar al que se describe en el estudio preliminar (Peña-Casanova et al., 2012). Cada sujeto realizó una única visita de valoración, de hora y media aproximadamente, que constaba de dos partes (ver **tabla 11**).

Durante la primera parte de la visita, se obtuvo el consentimiento informado firmado y se recopilaron datos sobre las características sociodemográficas, antecedentes familiares, hábitos de salud, historial médico y tratamiento farmacológico actual. Asimismo, se administraron escalas de valoración neurológicas y funcionales, como la *Modified Hachinski Ischemic Scale* (MHIS) (Rosen, Terry, Fuld, Katzman y Peck, 1980), la *Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia* (IDDD) (Böhm, Peña-Casanova, Aguilar, Hernández, Sol y Blesa, 1998; Teunisse, Derix y Van Crevel, 1991), el *Mini Mental State Examination* (MMSE) (Blesa et al., 2001; Folstein, Folstein y McHugh, 1975), y la *Memory Impairment Screen* (MIS) (Buschke et al., 1999).

La segunda parte consistió en la administración de la batería NN. Todas las pruebas fueron suministradas y calificadas según los procedimientos estandarizados. Las descripciones específicas de las pruebas se han informado en otros proyectos anteriores (Aranciva et al., 2012; Calvo et al., 2013; Casals-Coll et al., 2013; Palomo et al., 2013; Rognoni et al., 2013; Tamayo et al., 2012). Todos los procedimientos fueron realizados por el mismo evaluador.

TABLA 11. PRESENTACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE AMBOS PROTOCOLOS DE VALORACIÓN

| MUESTRA NN* | | MUESTRA EM* | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------|--|
| PRIMERA PARTE | | PRIMERA PARTE | |
| Hoja de consentimiento informado, antecedentes familiares, hábitos de salud, historial médico y tratamiento farmacológico actual | | | |
| <i>Modified Hachinski Ischemic Scale (MHIS)</i> | | <i>Fatigue Severity Scale (FSS)</i> | |
| <i>Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia (IDDD)</i> | | <i>Beck's Depression Inventory II (BDI-II)</i> | |
| <i>Mini Mental State Examination (MMSE)</i> | | <i>Expanded Disability Status Scale (EDSS)</i> | |
| <i>Memory Impairment Screen (MIS)</i> | | | |
| SEGUNDA PARTE | | SEGUNDA PARTE | |
| APLICACIÓN BATERÍA NN | | APLICACIÓN BATERÍA NN (VER TABLA 13) | |
| <i>Span verbal (dígitos directos e inversos)</i> | | | |
| <i>Span visuoespacial (Cubos de Corsi)</i> | | APLICACIÓN BRB-N VERSIÓN A | |
| <i>Trail Making Test (TMT)</i> | | <i>Selective Reminding Test (SRT)</i> | |
| <i>Symbol Digit Modalities Test (SDMT)</i> | | <i>10/36 Spatial Recall Test (SPART)</i> | |
| <i>Boston Naming Test (BNT)</i> | | <i>Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (versión oral)</i> | |
| <i>Token Test (TT)</i> | | <i>Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)</i> | |
| <i>Juicio de Orientación de Líneas (JLO)</i> | | <i>Generación de lista de palabras (WLG)</i> | |
| <i>Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)</i> | | | |
| <i>Figura Compleja de Rey-Osterrieth (FCRO)</i> | | | |
| <i>Fluencia verbal</i> | | | |
| <i>Letter-Number Sequencing (LNS)</i> | | | |
| <i>Test de Interferencia Color-Palabra de Stroop</i> | | | |
| <i>Torre de Londres-Versión Drexel (TOL^{DX})</i> | | | |
| <i>Visual Object and Space Perception Battery (VOSP)</i> | | | |

* Se incluyen las abreviaturas más comunes de los *test* (tomadas del inglés en todos los casos), así como las referencias de las versiones utilizadas.

3.2. ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

En cuanto al procedimiento en la muestra de EM, todos los pacientes realizaron dos visitas diferentes (con un rango de tiempo entre visita de 7 a 21 días), de aproximadamente dos horas de valoración, en las que los dos proce-

dimientos principales (las baterías NN y BRB-N) se administraron mediante un sistema de contrabalanceo (**tabla 11**). El intervalo seleccionado entre visitas intentó minimizar los posibles efectos adversos de la enfermedad y evitar el aprendizaje o los efectos de interferencia entre ambas baterías.

Durante la primera parte de la visita, se obtuvo, al igual que en el estudio anterior, el consentimiento informado firmado y los datos sociodemográficos y clínicos. También se administró la escala *Fatigue Severity Scale* (FSS) (Krupp et al., 1989) para valorar el impacto de la fatiga de los sujetos con EM. Se aplicó la escala original, traducida al castellano, al no existir versiones validadas de la misma. La escala se completó en ambas visitas, al final de las mismas.

Posteriormente, se administró el inventario *Beck's Depression Inventory II* (BDI-II) con el objetivo de valorar la existencia y severidad de síntomas depresivos. Se aplicó la versión validada en población española de Sanz, Vázquez y el Departamento I+D de Pearson Clinical & Talent Assessment (2011). Se administró únicamente en una visita, al final de la misma.

Por último, el valor de discapacidad física fue aportado por el Servicio de Neurología del Hospital del Mar (Barcelona), mediante la puntuación de la escala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) (Kurtzke, 1983).

La segunda parte de la visita consistió en la administración de la batería NN o BRB-N. Todos los procedimientos fueron realizados por el mismo evaluador. Solo un sujeto no pudo realizar la prueba de Stroop debido a deficiencias visuales relacionadas con la percepción del color. El resto de pacientes consiguieron realizar todas las pruebas. Se crearon dos grupos según los valores en la EDSS ($EDSS \leq 1$ y $EDSS > 1$) y según los años de evolución (< 8 años de evolución y ≥ 8 años). La comparación de ambas baterías neuropsicológicas se realizó mediante unos criterios estandarizados para determinar la presencia o no de déficits cognitivos (ver **tabla 12**).

TABLA 12. DEFINICIÓN DE CRITERIOS DE ALTERACIÓN COGNITIVA

1. Alteración en, al menos, dos dominios cognitivos
 2. Un dominio se considera alterado cuando al menos una de sus variables es:
 3. Igual o inferior a 1.5 DE o
 4. Igual o inferior a una PE de 6
-

DE: Desviación estándar; PE: Puntuación escalar

En la batería NN, únicamente para dicha comparación (NN y BRB-N), no se tuvieron en cuenta todas las variables que contempla la misma, sino que se seleccionaron aquellas de mayor relevancia clínica, es decir, las más características o discriminatorias del dominio cognitivo. De este modo, se reducía la probabilidad de sobreestimación de las alteraciones cognitivas fruto únicamente de la cantidad de variables incluidas en un dominio. Aun así, el número de variables de la batería NN usadas es mayor que el de la BRB-N. En la **tabla 13** se especifican estas variables, divididas en sus ámbitos cognitivos.

TABLA 13. COMPARACIÓN DE LOS DOMINIOS EVALUADOS A TRAVÉS DE LAS BATERÍAS NN Y BRB-N

| NN | | BRB-N | |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|
| FUNCIÓN COGNITIVA | VARIABLES | FUNCIÓN COGNITIVA | VARIABLES |
| Atención | Span verbal y visual directo SDMT TMT-A y B | Atención | SDMT oral, PASAT 3 ^o |
| Memoria de trabajo | Span verbal y visual directo LNS | | |
| Memoria | FCSRT memoria inmediata y diferida FCRO memoria inmediata y diferida FCRO reconocimiento | Memoria | SRT-S, SRT-R, SRT-D, SPART-T, SPART-D |
| Función visuoespacial | JLO | | |
| Funciones ejecutivas | Stroop color-palabra TOL ^{DX} movimientos totales TOL ^{DX} tiempo ejecución | | |
| Lenguaje | BNT | Lenguaje | WLG frutas y verduras |

BNT: *Boston Naming test*; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: *Free and cued selective reminding test*; JLO: Juicio de Orientación de Líneas; LNS: *Letter-Number Sequencing*; PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Test*; SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*; SRT: *Selective Reminding Test*; TMT: *Trail Making Test*; TOL^{DX}: Torre de Londres-Versión Drexel; WLG: *Word List Generation*

Se analizaron 8 variables de la BRB-N y 23 variables del NN. El déficit cognitivo en cada variable de BRB-N se estableció en base a un punto de corte según los datos normativos españoles, que están corregidos por edad y escolaridad (Sepulcre et al., 2006). En la batería NN, las puntuaciones brutas

se convirtieron a puntuaciones escalares corregidas por edad y escolaridad mediante la plataforma *Neurocog* (<https://platform.dem-detect.com>) y según los datos normativos del proyecto NN (Peña-Casanova et al., 2009, 2012). Las pruebas de fluencia verbal que no estaban incluidas en dicha plataforma se corrigieron según los datos normativos del proyecto NNj (Casals-Coll et al., 2013), así como la prueba de atención LNS (Tamayo et al., 2012). Por lo tanto, el déficit cognitivo en cada variable de la batería NN se estableció en un valor igual o menor a una puntuación escalar 6, correspondiente a unos percentiles entre 6 y 10; a su vez, este intervalo contempla los valores de -1.55 y -1.28 DE.

3

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los sujetos sanos se realizó utilizando el programa estadístico R versión 3.3.2 (para el análisis descriptivo) y el paquete Psych, versión 1.6.9 (para el análisis normativo y psicométrico). El análisis estadístico de los pacientes se realizó con el programa SPSS versión 22. Se realizaron los siguientes pasos para cada objetivo: datos descriptivos, datos normativos, análisis *test-retest*, comparación de baterías y determinación de perfiles cognitivos.

4.1. DATOS DESCRIPTIVOS

El análisis descriptivo incluyó el porcentaje total, la media, la desviación estándar y el rango para definir las variables estudiadas.

4.2. DATOS NORMATIVOS

Se utilizaron los mismos métodos de análisis que los empleados en los estudios anteriores del proyecto NN (Peña-Casanova et al., 2012), que, a su vez, siguieron parcialmente los utilizados en los estudios normativos de la *Mayo Clinic's Older Americans Normative Studies* (MOANS) (Ivnik et al., 1992; Lucas et al., 2005). El procedimiento fue el siguiente: se estableció la distribución de percentiles para cada una de las puntuaciones brutas y se asignaron a rangos de percentiles preestablecidos. Los rangos de percentiles se convirtieron, luego, a puntuaciones NN escalares de 2 a 18, creando una distribución normal (media=10, DE=3) a la que se aplicaron regresiones lineales. Ade-

más, se establecieron los coeficientes de correlación (r) y determinación (R^2), para el análisis de regresión de las puntuaciones de las pruebas, con la edad, los años de escolaridad y el género. Las puntuaciones de las pruebas se ajustaron cuando la variación explicada para los factores sociodemográficos fue igual o superior al 5% y los coeficientes de regresión fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$). Para calcular los ajustes por edad y años de escolaridad sobre los percentiles escalares, se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{puntuación escalar ajustada} = \text{puntuación escalar} - (\beta_1 * [\text{edad} - 35] + \beta_2 [\text{educación} - 13])$$

4.3. ANÁLISIS TEST-RETEST

La batería NN se administró nuevamente a 32 participantes un año después de la primera exploración. Los sujetos fueron seleccionados al azar, pero teniendo en cuenta las variables sociodemográficas, edad, años de escolaridad y género, y combinándolas en cada categoría de reclutamiento estratificado (es decir, 18-24 años y estudios universitarios; 18-24 años y estudios medios; 25-31 años y estudios universitarios; 25-31 años y estudios medios, y así sucesivamente). Respecto al género, se incluyó alternativamente un sujeto hombre y mujer, con el objetivo de obtener una muestra equivalente en este sentido. Para la evaluación de la fiabilidad *test-retest*, se calculó el coeficiente de correlación intraclass (ICC), así como el intervalo de confianza (IC) al 95 %. En relación con un estudio metodológico previo (Koo y Li, 2016), se realizó la interpretación del ICC utilizando los siguientes valores: menor a 0.5 = poca fiabilidad; 0.5-0.75 = moderada; 0.75-0.9 = buena; y mayor de 0.90 = excelente.

4.4. COMPARACIÓN DE BATERÍAS

Para cada variable cognitiva de ambas baterías, se crearon variables dicotómicas, de manera que se iba estableciendo si existía o no alteración cognitiva en función del punto de corte para BRB-N o de la puntuación escalar (PE) para NN. Con estos datos, y siguiendo los criterios previamente explicados en la **tabla 12**, se calculó el porcentaje de alteración cognitiva para cada batería y se relacionaron entre sí mediante tabulación cruzada.

Posteriormente, con las pruebas de cada una, se compararon los dominios que ambas baterías comparten.

4.5. DETERMINACIÓN DE PERFILES COGNITIVOS

Para el estudio del perfil cognitivo promedio del grupo de pacientes con EM, se tuvieron en cuenta todas las variables de la batería NN y se realizó el siguiente procedimiento:

Se obtuvieron las medianas de las puntuaciones escalares y se realizaron perfiles promedio con esos valores. Se dividió la muestra total en dos grupos organizados según la EDSS, de manera que un subgrupo estaba formado por $EDSS \leq 1$ y otro por $EDSS > 1$ (puesto que la mediana de EDSS es 1). La muestra se dividió, también, en dos grupos de acuerdo a los años de evolución, es decir, < 8 años de evolución y ≥ 8 años de evolución (ya que la mediana es de 7 años.) Por último, se compararon medias a través de la prueba no paramétrica para dos muestras independientes (U de Mann-Whitney) para ambos grupos (EDSS y años de evolución), para así determinar si existían diferencias significativas dentro de los grupos creados.

RESULTADOS



Resultados

A continuación, se muestran los principales resultados del estudio mediante diversas tablas y figuras.

En primer lugar, se presentan los resultados normativos de la ampliación del proyecto NNj. De la muestra analizada, se presentan unas tablas con las puntuaciones escalares y rangos de percentiles, y otras con las correlaciones por edad, género y educación en los *test* necesarios, así como los resultados de la evaluación *test-retest* de la batería NN. Estas tablas están organizadas siguiendo el modelo de los artículos del proyecto NNj.

En segundo lugar, se presenta la comparación de las baterías NN y BRB-N y se muestran los perfiles cognitivos y la evaluación de subgrupos de sujetos con EM.

1

Estudio de normalización de la batería NEURONORMA

1.1. PUNTUACIONES ESCALARES Y RANGOS DE PERCENTILES

Las siguientes tablas (**tablas 14 a 20**) muestran las distribuciones de frecuencia de las puntuaciones brutas de la muestra, con las correspondientes puntuaciones escalares y los rangos de percentiles. Para utilizar la tabla correctamente, se selecciona, para cada *test*, la puntuación bruta del paciente y se identifica la PE y su rango de percentil correspondiente.

TABLA 14. PUNTUACIONES BRUTAS CORRESPONDIENTES A LOS TEST DE DÍGITOS, CUBOS DE CORSI, LNS, TMT Y SDMT

| PE | RANGO DE PERCENTILES | DÍGITOS | | CUBOS DE CORSI | | | | LNS | | TMT | | SDMT |
|----------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|-------|---------|-------|------|-------|-------|---------|-------|
| | | Directo (Span) | Inverso (Span) | Directo | | Inverso | | Span | Total | A | B | |
| | | | | Span | Total | Span | Total | | | | | |
| 2 | <1 | ≤3 | 0 | 0 | ≤4 | 0 | ≤3 | 2 | ≤6 | ≥70 | ≥151 | ≤30 |
| 3 | 1 | 4 | 2 | 4 | - | 2 | 4 | - | - | 61-69 | 127-150 | 31-33 |
| 4 | 2 | - | - | - | 5 | - | - | - | 7 | 57-60 | 121-127 | 34 |
| 5 | 3-5 | - | - | 3 | - | - | - | - | - | 49-56 | 102-120 | 35-41 |
| 6 | 6-10 | - | 3 | - | 6 | 3 | 5 | 5 | 8 | 45-48 | 87-101 | 42-44 |
| 7 | 11-18 | - | - | - | 7 | - | 6 | - | - | 39-44 | 79-86 | 48-50 |
| 8 | 19-28 | 5 | - | - | - | - | 7 | - | 9 | 35-38 | 70-77 | 51-52 |
| 9 | 29-40 | - | 4 | 4 | 8 | 4 | - | - | - | 31-34 | 62-69 | 53-57 |
| 10 | 41-59 | 6 | - | - | - | - | 8 | 4 | 10 | 27-30 | 55-61 | 58-61 |
| 11 | 60-71 | - | 5 | 5 | 9 | - | 9 | - | 12 | 24-26 | 48-54 | 62-66 |
| 12 | 72-81 | - | - | - | 10 | 5 | - | 5 | 13 | 22-23 | 44-47 | 67-70 |
| 13 | 82-89 | 7 | 7 | 6 | 11 | - | 10 | - | - | 20-21 | 39-43 | 71-73 |
| 14 | 90-94 | - | 6 | - | 12 | 6 | 11 | - | 14 | 18-19 | 37-38 | 74-77 |
| 15 | 95-97 | 8 | - | - | - | - | - | 6 | 15 | 17 | 34-36 | 78 |
| 16 | 98 | - | 7 | - | 13 | - | 12 | - | - | 16 | 29-33 | 79-81 |
| 17 | 99 | - | - | 7 | 14 | 7 | - | - | - | 14-15 | 23-28 | 82 |
| 18 | >99 | ≥9 | ≥8 | ≥8 | ≥15 | ≥8 | ≥13 | ≥7 | ≥16 | 0-13 | 0-22 | ≥82 |
| MUESTRA | | 265 | | 265 | | | | 265 | | 265 | | 265 |

LNS: Letter-Number Sequencing; PE: Puntuación escalar; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; TMT: Trail Making Test

TABLA 15. PUNTUACIONES BRUTAS CORRESPONDIENTES AL BNT Y AL TT

| PE | RANGO DE PERCENTILES | BNT | TT |
|----------------|----------------------|-------|-------|
| 2 | <1 | ≤39 | ≤32,5 |
| 3 | 1 | 40 | 33 |
| 4 | 2 | 41-43 | 33,5 |
| 5 | 3-5 | 44-45 | - |
| 6 | 6-10 | 46-47 | 34 |
| 7 | 11-18 | 48-49 | 34,5 |
| 8 | 19-28 | 50 | - |
| 9 | 29-40 | 51-52 | 35,5 |
| 10 | 41-59 | 53-54 | - |
| 11 | 60-71 | 55 | - |
| 12 | 72-81 | 56 | - |
| 13 | 82-89 | 57 | - |
| 14 | 90-94 | - | - |
| 15 | 95-97 | 58 | - |
| 16 | 98 | 59 | - |
| 17 | 99 | - | - |
| 18 | >99 | ≥60 | ≥36 |
| MUESTRA | | 265 | 265 |

BNT: *Boston Naming Test*; PE: Puntuación escalar; TT: *Token Test*

TABLA 16. PUNTUACIONES BRUTAS CORRESPONDIENTES AL VOSP Y AL JLO

| PE | RANGO DE PERCENTILES | VOSP | | | | JLO |
|----------------|----------------------|--------------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------|-------|
| | | Decisión de objeto | Siluetas progresivas | Discriminación de la posición | Localización del número | |
| 2 | <1 | ≤11 | ≥14 | 0-10 | 0-6 | 0-14 |
| 3 | 1 | 12-13 | 13 | - | 7 | 15-17 |
| 4 | 2 | - | - | - | - | - |
| 5 | 3-5 | 14 | 11 | 11-18 | 8 | 18-19 |
| 6 | 6-10 | 15 | 10 | - | - | 20-21 |
| 7 | 11-18 | 16 | 9 | 19 | 9 | 22-23 |
| 8 | 19-28 | - | 8 | - | - | 24 |
| 9 | 29-40 | 17 | - | - | - | 25 |
| 10 | 41-59 | - | 7 | - | - | 26-27 |
| 11 | 60-71 | 18 | 6 | - | - | - |
| 12 | 72-81 | - | 5 | - | - | 28 |
| 13 | 82-89 | 19 | - | - | - | 29 |
| 14 | 90-94 | - | 4 | - | - | - |
| 15 | 95-97 | - | - | - | - | - |
| 16 | 98 | - | - | - | - | - |
| 17 | 99 | - | - | - | - | - |
| 18 | >99 | ≥20 | 0 | ≥20 | ≥10 | ≥30 |
| MUESTRA | | 265 | | | | 265 |

JLO: Juicio de Orientación de Líneas; PE: Puntuación escalar; VOSP: *Visual Object and Space Perception Battery*

TABLA 17. PUNTUACIONES BRUTAS CORRESPONDIENTES AL FCSRT

| PE | RANGO DE PERCENTILES | RECUERDO LIBRE DEL 1. ^{ER} ENSAYO | RECUERDO LIBRE TOTAL | RECUERDO TOTAL | RECUERDO DIFERIDO LIBRE | RECUERDO DIFERIDO TOTAL |
|----------------|----------------------|--------------------------------------------|----------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|
| 2 | <1 | - | ≤19 | ≤20 | - | ≤10 |
| 3 | 1 | ≤4 | 20 | 27-34 | ≤6 | 11-12 |
| 4 | 2 | - | 21 | - | 7 | - |
| 5 | 3-5 | - | 22-23 | 35-37 | 8 | 13 |
| 6 | 6-10 | 5 | 24-26 | 38 | - | - |
| 7 | 11-18 | 6 | 27 | 39-41 | 9 | 14 |
| 8 | 19-28 | 7 | 28-29 | 42 | 10 | - |
| 9 | 29-40 | - | 30 | 43-44 | 11 | 15 |
| 10 | 41-59 | 8 | 31-32 | 45 | 12 | - |
| 11 | 60-71 | 9 | 33-34 | 46 | 13 | - |
| 12 | 72-81 | 10 | 35-36 | 47 | 14 | - |
| 13 | 82-89 | - | 37-38 | - | 15 | - |
| 14 | 90-94 | 11 | 39-40 | - | - | - |
| 15 | 95-97 | 12 | 41-43 | - | - | - |
| 16 | 98 | - | 44 | - | - | - |
| 17 | 99 | 13 | 45 | - | - | - |
| 18 | >99 | ≥14 | ≥48 | ≥48 | ≥16 | ≥16 |
| MUESTRA | | 265 | 265 | 265 | 265 | 265 |

FCSRT: *Free and Cued Selective Reminding Test*; PE: Puntuación escalar

TABLA 18. PUNTUACIONES BRUTAS CORRESPONDIENTES AL FCRO

| PE | RANGO DE PERCENTILES | COPIA TIEMPO | COPIA EXACTITUD | MEMORIA INMEDIATA EXACTITUD | MEMORIA DIFERIDA EXACTITUD | RECONOCIMIENTO |
|----------------|----------------------|--------------|-----------------|-----------------------------|----------------------------|----------------|
| 2 | <1 | ≥341 | ≤20 | 6.5 | ≤6.5 | ≤14 |
| 3 | 1 | 298-340 | 21-22 | 7.5 | 7.5-9.5 | - |
| 4 | 2 | 269-297 | 23-24 | 8.5-10.5 | 10 | - |
| 5 | 3,4 | 245-263 | 25-27 | 11.5-12 | 10.5-12 | 14 |
| 6 | 6-10 | 221-244 | 23-29 | 12.5-14 | 12.5-13.5 | 14 |
| 7 | 11-18 | 192-220 | 30-31 | 14.5-16.5 | 14-16.5 | 17 |
| 8 | 19-28 | 174-191 | 32 | 17-18.5 | 17-18 | - |
| 9 | 29-40 | 156-173 | 33 | 19-20.5 | 18.5-20 | 19 |
| 10 | 41-59 | 125-155 | 34 | 21-23.5 | 20.5-23.5 | 20 |
| 11 | 60-71 | 113-124 | - | 24-25.5 | 24-25 | - |
| 12 | 72-81 | 94-112 | 35 | 26-27 | 25.5-27.5 | 22 |
| 13 | 82-89 | 85-93 | - | 28-29 | 28 | 23 |
| 14 | 90-94 | 72-84 | - | 30 | 29-30,5 | - |
| 15 | 95-97 | 66-71 | - | 30.5-31 | 31 | - |
| 16 | 98 | 63-65 | - | 32-32.5 | 32-32,5 | - |
| 17 | 99 | 58-62 | - | 33-34 | 33-34 | - |
| 18 | >99 | 0-57 | ≥36 | ≥35 | ≥34.5 | ≥24 |
| MUESTRA | | 265 | 265 | 265 | 265 | 265 |

FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; PE: Puntuación escalar

TABLA 19. PUNTUACIONES BRUTAS CORRESPONDIENTES A LOS TEST DE FLUENCIA VERBAL

| PE | RANGO DE PERCENTILES | SEMÁNTICA | | | FONÉMICA | | | | | | VERBOS |
|----------------|----------------------|-----------|---------------------|-------------------------|---------------|-------|-------|----------------|-------|-------|--------|
| | | Animales | Frutas/ verduras | Utensilios de cocina | Letra inicial | | | Letra excluida | | | |
| | | | | | P | M | R | A | E | S | |
| 2 | <1 | ≤9 | ≤10 | ≤6 | ≤6 | - | ≤4 | 1 | ≤5 | ≤7 | ≤3 |
| 3 | 1 | 10 | 11 | 7 | 7-8 | 0-6 | 5-6 | 2-3 | 6 | 8 | - |
| 4 | 2 | 11-13 | - | 8 | - | 7 | - | 4 | 7 | 9 | 4-10 |
| 5 | 3-5 | 14 | 12 | 9 | 9-10 | - | 7 | 5 | - | - | 11 |
| 6 | 6-10 | 15-16 | 13-14 | 10-11 | 11 | 8-9 | 8 | 6 | 8 | 10-11 | 12-14 |
| 7 | 11-18 | 17-18 | 15 | 12 | 12 | 10 | 9 | 7 | 9 | 12 | 15-16 |
| 8 | 19-28 | 19 | 16-17 | - | 13 | 11 | 10 | 8 | 10 | 13-14 | 17-18 |
| 9 | 29-40 | 20-21 | 18-19 | 13 | 14-15 | 12-13 | 11-12 | 9 | 11-12 | 15-16 | 19-20 |
| 10 | 41-59 | 22-24 | 20 | 14-15 | 16-17 | 14 | 13-14 | 10-11 | 13-14 | 17-18 | 21-23 |
| 11 | 60-71 | 25-26 | 21-22 | 16 | 18-19 | 15-16 | 15 | 12 | 15 | 19-20 | 24-25 |
| 12 | 72-81 | 27-28 | 23-24 | 17-18 | 20-21 | 17-18 | 16-17 | 13-14 | 16 | 21-22 | 26-28 |
| 13 | 82-89 | 29-30 | 25 | 19-20 | 22 | 19-20 | 18-19 | 15-16 | 17 | 23-25 | 29-31 |
| 14 | 90-94 | 31-32 | 26-28 | 21 | 23-24 | 21-22 | 20 | 17 | 18-19 | 26-28 | 32-35 |
| 15 | 95-97 | 33 | 29 | 22-24 | 25-26 | 23-24 | 21-23 | 18-20 | 20-21 | 29-31 | 36-37 |
| 16 | 98 | 34-35 | 30-31 | 25 | 27 | 25-26 | 24 | 21-23 | 22 | 32 | 38-39 |
| 17 | 99 | 36-37 | 32 | 26 | 28 | 27-28 | 25 | 24-26 | 23-24 | 33-34 | 40 |
| 18 | >99 | ≥38 | ≥33 | ≥27 | ≥30 | ≥29 | ≥26 | ≥27 | ≥25 | ≥33 | ≥41 |
| MUESTRA | | 265 | | | 265 | | | | | | 265 |

PE: Puntuación escalar

TABLA 20. PUNTUACIONES BRUTAS CORRESPONDIENTES AL TEST DE STROOP Y A LA TOL^{DX}

| PE | RANGO DE PERCENTILES | STROOP | | | TOL ^{DX} | | | | |
|---------|----------------------|----------|---------|------------------|-------------------|---------------------|------------------|---------------------|----------------------|
| | | Palabras | Colores | Palabras-Colores | Total correctos | Movimientos totales | Tiempo de inicio | Tiempo de ejecución | Tiempo de resolución |
| 2 | <1 | 0-70 | 0-43 | 0-26 | - | ≥83 | ≥237 | ≥477 | ≥545 |
| 3 | 1 | 71 | 44-48 | 27-29 | - | 78-82 | 209-236 | 448-476 | 540-544 |
| 4 | 2 | 72-76 | 49 | 30 | 0 | 66-77 | 193-208 | 359-447 | 507-539 |
| 5 | 3-5 | 77-87 | 50-57 | 31 | - | 58-65 | 160-192 | 321-358 | 453-506 |
| 6 | 6-10 | 88-94 | 58-61 | 32-35 | 1 | 50-57 | 141-159 | 289-320 | 391-452 |
| 7 | 11-18 | 95-99 | 62-66 | 36-39 | 2 | 45-49 | 106-140 | 248-288 | 346-390 |
| 8 | 19-28 | 100-102 | 67-69 | 40-41 | - | 38-44 | 91-105 | 226-247 | 302-345 |
| 9 | 29-40 | 103-107 | 70-73 | 42-44 | 3 | 30-37 | 72-90 | 195-225 | 270-301 |
| 10 | 41-59 | 108-113 | 74-77 | 45-49 | 4 | 23-29 | 46-71 | 160-194 | 220-269 |
| 11 | 60-71 | 114-118 | 78-81 | 50-52 | 5 | 20-22 | 37-45 | 144-159 | 200-219 |
| 12 | 72-81 | 119-121 | 82-85 | 53-56 | 6 | 14-19 | 29-36 | 130-143 | 184-199 |
| 13 | 82-89 | 122-126 | 86-90 | 57-59 | 7 | 10-13 | 24-28 | 114-129 | 163-183 |
| 14 | 90-94 | 127-132 | 91-94 | 60-62 | - | 8-9 | 20-23 | 97-113 | 141-162 |
| 15 | 95-97 | 133-140 | 95-98 | 63-68 | 8 | 5-7 | 17-19 | 85-96 | 123-140 |
| 16 | 98 | 141-144 | 99-101 | 69-72 | - | 3-4 | 13-16 | 74-84 | 119-122 |
| 17 | 99 | 145-153 | 102-103 | 73-77 | 9 | 1-2 | - | 23-73 | 88-118 |
| 18 | >99 | ≥154 | ≥104 | ≥78 | 10 | 0 | ≤12 | ≤22 | ≤88 |
| MUESTRA | | 265 | | | 265 | | 265 | | 265 |

PE: Puntuación escalar; TOL^{DX}: Torre de Londres-Versión Drexel

1.2. CORRELACIONES POR EDAD, EDUCACIÓN Y GÉNERO

Los coeficientes de correlación (r) y determinación (R^2) entre las puntuaciones escalares y las variables sociodemográficas se muestran en la **tabla 21**. Se observó un efecto significativo de la edad únicamente en la prueba de Cubos de Corsi y en el TMT A. Más significativos fueron los hallazgos sobre los efectos de la educación (años de escolaridad), siendo $\geq 5\%$ en la mayoría de las pruebas evaluadas. No se observaron diferencias respecto al género en ninguna de las variables.

TABLA 21. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN (r) Y DETERMINACIÓN (R²) DE LAS PUNTUACIONES ESCALARES CON EDAD, AÑOS DE ESCOLARIDAD Y GÉNERO

| | EDAD, AÑOS | | EDUCACIÓN, AÑOS | | GÉNERO | |
|-------------------------------------------------|------------|----------------|-----------------|----------------|--------|----------------|
| | r | R ² | r | R ² | r | R ² |
| Dígitos directos (<i>span</i>) | -0.01 | 0.00 | 0.19a | 0.04 | 0.08 | 0.01 |
| Dígitos inversos (<i>span</i>) | -0.03 | 0.00 | 0.22b | 0.04 | 0.10 | 0.01 |
| Cubos de Corsi <i>span</i> directo | -0.30c | 0.09* | 0.30c | 0.09* | 0.11 | 0.00 |
| Cubos de Corsi total directo | -0.27c | 0.07* | 0.28c | 0.08* | 0.06 | 0.02 |
| Cubos de Corsi <i>span</i> inverso | -0.22b | 0.04 | 0.28c | 0.08* | 0.12 | -0.01 |
| Cubos de Corsi total inverso | -0.26c | 0.07* | 0.26c | 0.07* | 0.12 | 0.01 |
| TMT A | -0.27c | 0.09* | 0.34c | 0.12* | 0.10 | 0.01 |
| TMT B | -0.06 | 0.00 | 0.25c | 0.06* | 0.10 | 0.01 |
| SDMT puntuación total | -0.15 | 0.02 | 0.37c | 0.14* | 0.05 | 0.00 |
| BNT total | 0.20b | 0.04 | 0.24c | 0.06* | 0.10 | 0.01 |
| <i>Token test</i> total | -0.06 | 0.00 | 0.20b | 0.04 | 0.06 | 0.00 |
| JLO total | 0.00 | 0.00 | 0.25b | 0.04 | 0.24b | 0.04 |
| FCSRT recuerdo libre de 1. ^{er} ensayo | -0.10 | 0.02 | 0.26 | 0.04 | -0.08 | 0.01 |
| FCSRT recuerdo libre total | -0.17a | 0.03 | 0.32c | 0.10* | -0.02 | 0.00 |
| FCSRT recuerdo total | -0.07 | 0.01 | 0.24c | 0.06* | 0.01 | 0.00 |
| FCSRT recuerdo diferido libre | 0.09 | 0.01 | -0.16a | 0.03 | 0.04 | 0.00 |
| FCSRT recuerdo diferido total | -0.13 | 0.02 | 0.77c | 0.06* | -0.02 | 0.00 |
| FCRO tiempo de copia (segundos) | -0.10 | 0.01 | 0.22b | 0.04 | 0.02 | 0.00 |
| FCRO ajuste de copia | -0.11 | 0.01 | 0.26c | 0.07* | -0.09 | 0.01 |
| FCRO memoria inmediata | -0.12 | 0.01 | 0.17a | 0.03 | 0.10 | 0.01 |
| FCRO memoria diferida | -0.18a | 0.04 | 0.24c | 0.06* | 0.08 | 0.01 |
| FCRO reconocimiento | -0.14 | 0.02 | 0.29c | 0.08* | -0.01 | 0.00 |
| <i>Test</i> de fluencia: animales | 0.02 | 0.00 | 0.42c | 0.17* | -0.02 | 0.00 |
| <i>Test</i> de fluencia: frutas/verduras | 0.11 | 0.01 | 0.35c | 0.12* | -0.09 | 0.01 |
| <i>Test</i> de fluencia: utensilios de cocina | 0.13 | 0.02 | 0.21b | 0.04 | -0.07 | 0.01 |
| <i>Test</i> de fluencia: inicio letra «M» | 0.09 | 0.01 | 0.23b | 0.04 | -0.01 | 0.00 |
| <i>Test</i> de fluencia: inicio letra «P» | 0.06 | 0.00 | 0.24c | 0.06* | -0.05 | 0.00 |
| <i>Test</i> de fluencia: inicio letra «R» | 0.16a | 0.03 | 0.24c | 0.06* | 0.03 | 0.00 |
| <i>Test</i> de fluencia: exclusión letra «A» | 0.19a | 0.03 | 0.19b | 0.04 | 0.10 | 0.01 |
| <i>Test</i> de fluencia: exclusión letra «E» | -0.07 | 0.01 | 0.32c | 0.10* | 0.01 | 0.00 |
| <i>Test</i> de fluencia: exclusión letra «S» | -0.11 | 0.01 | 0.36c | 0.13* | 0.02 | 0.00 |
| <i>Test</i> de fluencia: verbos | 0.03 | 0.00 | 0.35c | 0.12* | 0.03 | 0.00 |
| LNS puntuación total | -0.13 | 0.02 | 0.30c | 0.09* | 0.05 | 0.00 |
| LNS <i>span</i> | -0.06 | 0.00 | 0.18b | 0.03 | 0.07 | 0.00 |
| Stroop colores | 0.00 | 0.00 | 0.18a | 0.03 | -0.04 | 0.00 |
| Stroop palabras | -0.01 | 0.00 | 0.30c | 0.09* | 0.03 | 0.00 |
| Stroop palabras-colores | -0.16a | 0.02 | 0.41c | 0.17* | -0.01 | 0.00 |
| TOL ^{DX} total correctos | 0.08 | 0.01 | 0.23c | 0.04 | 0.12 | 0.01 |
| TOL ^{DX} movimientos totales | 0.50 | 0.03 | 0.30a | 0.09* | 0.10 | 0.01 |
| TOL ^{DX} tiempo de inicio | -0.20b | 0.04 | -0.03 | 0.00 | -0.09 | 0.01 |
| TOL ^{DX} tiempo de ejecución | 0.06 | 0.00 | 0.07 | 0.01 | 0.11 | 0.01 |
| TOL ^{DX} tiempo de resolución | -0.07 | 0.01 | 0.04 | 0.00 | 0.04 | 0.00 |
| VOSP decisión de objeto | -0.08 | 0.01 | 0.06 | 0.00 | -0.02 | 0.00 |
| VOSP siluetas progresivas | -0.12a | 0.02 | 0.10 | 0.01 | -0.16 | 0.03 |
| VOSP discriminación de la posición | -0.13 | 0.02 | 0.26c | 0.07* | -0.07 | 0.00 |
| VOSP localización del número | 0.02 | 0.00 | 0.08 | 0.01 | 0.07 | 0.00 |

BNT: *Boston Naming Test*; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: *Free and Cued Selective Reminding Test*; JLO: Juicio de Orientación de Líneas; LNS: *Letter-Number Sequencing*; SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*; TMT: *Trail Making Test*; TOL^{DX}: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: *Visual Object and Space Perception Battery*

a. Correlación significativa a un nivel ≤ 0.01 (bilateral)

b. Correlación significativa a un nivel ≤ 0.001 (bilateral)

c. Correlación significativa a un nivel ≤ 0.0001 (bilateral)

*R² ≥ 0.05 (5 % varianza explicada)

1.3. TABLAS DE AJUSTE POR EDAD Y EDUCACIÓN

Los coeficientes de regresión se utilizaron para ajustar las variables por edad y educación (ya que el género no influyó de forma significativa en las pruebas) a través de la fórmula de los percentiles ajustados. Las variables se ajustaron por uno o dos factores; estos factores representan un mínimo de 5% de varianza. Las **tablas 22 a 26** muestran las correcciones por edad y escolaridad de forma conjunta en aquellas variables que requieren el ajuste por ambas variables. Se selecciona la edad (fila superior) y los años de escolaridad (columna izquierda) para obtener el resultado.

TABLA 22. AJUSTES POR EDAD Y ESCOLARIDAD CORRESPONDIENTES A LOS CUBOS DE CORSI TOTAL DIRECTO PARA HOMBRES Y MUJERES

| EDAD ^a | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 |
| AÑOS DE ESCOLARIDAD ^b | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 12 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 13 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 14 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | - | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 16 | - | - | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 17 | - | - | - | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 18 | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 19 | - | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 20 | - | - | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

^aβ=-0.08

^bβ=0.24

TABLA 23. AJUSTES POR EDAD Y ESCOLARIDAD CORRESPONDIENTES A LOS CUBOS DE CORSI TOTAL INVERSO PARA HOMBRES Y MUJERES

| EDAD ^a | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 |
| AÑOS DE ESCOLARIDAD ^b | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | |
| 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 12 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | |
| 13 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 14 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | - | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 16 | - | - | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 17 | - | - | - | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 18 | - | - | - | - | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 19 | - | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 20 | - | - | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

^aβ = -0.07

^bβ = 0.21

TABLA 24. AJUSTES POR EDAD Y ESCOLARIDAD CORRESPONDIENTES A LOS DÍGITOS DIRECTOS PARA HOMBRES Y MUJERES

| EDAD ^a | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 |
| AÑOS DE ESCOLARIDAD ^b | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | |
| 11 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 12 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 13 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 14 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 15 | - | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 16 | - | - | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 17 | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 18 | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 19 | - | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 20 | - | - | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

^aβ = -0.09

^bβ = 0.27

TABLA 25. AJUSTES POR EDAD Y ESCOLARIDAD CORRESPONDIENTES AL TMT A PARA HOMBRES Y MUJERES

| EDAD ^a | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | |
| AÑOS DE ESCOLARIDAD ^b | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | | |
| 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | |
| 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | |
| 12 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | |
| 13 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| 14 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 15 | - | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 16 | - | - | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 17 | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 18 | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 19 | - | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 20 | - | - | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 |

TMT: *Trail Making Test*

^a $\beta = -0.08$

^b $\beta = 0.29$

TABLA 26. AJUSTES POR ESCOLARIDAD CORRESPONDIENTES A LOS TEST DE CUBOS DE CORSI, TMT, SDMT, BNT, FCSRT, FCRO, FLUENCIA VERBAL, LNS, STROOP, TOL^{DX} Y VOSP PARA HOMBRES Y MUJERES

| | AÑOS DE ESCOLARIDAD | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------------------------|---------------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
| Cubos de Corsi <i>span</i> inverso ^a | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 |
| TMT B ^b | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 |
| SDMT puntuación total ^c | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -2 |
| BNT total ^d | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 |
| FCSRT recuerdo libre total ^e | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -1 |
| FCSRT recuerdo total ^f | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -1 |
| FCSRT recuerdo diferido total ^g | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -2 |
| FCRO ajuste de copia ^h | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -2 |
| FCRO memoria diferida ⁱ | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 |
| FCRO reconocimiento ^j | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -2 |
| Test de fluencia: animales ^k | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -2 | -2 |
| Test de fluencia: frutas/verduras ^l | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -2 |
| Test de fluencia: inicio letra «P» ^m | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 |
| Test de fluencia: inicio letra «R» ⁿ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 |
| Test de fluencia: exclusión letra «E» ^o | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -1 |
| Test de fluencia: exclusión letra «S» ^p | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -2 |
| Test de fluencia: verbos ^q | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -1 |
| LNS puntuación total ^r | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 |
| Stroop palabras ^s | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 |
| Stroop palabras-colores ^t | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -2 | -2 |
| TOL ^{DX} movimientos totales ^u | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 |
| VOSP discriminación de la posición ^v | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -2 |

TMT: *Trail Making Test*; SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*; BNT: *Boston Naming Test*; FCSRT: *Free and Cued Selective Reminding Test*; FCRO: *Figura Compleja de Rey-Osterrieth*; LNS: *Letter-Number Sequencing*; TOL^{DX}: *Torre de Londres-Versión Drexel*; VOSP: *Visual Object and Space Perception Battery*

^a= 0.23, ^b= 0.21, ^c= 0.31, ^d= 0.21, ^e= 0.27, ^f= 0.26, ^g= 0.33, ^h= 0.32, ⁱ= 0.30, ^j= 0.31, ^k= 0.35, ^l= 0.30, ^m= 0.20, ⁿ= 0.19, ^o= 0.26, ^p= 0.30, ^q= 0.28, ^r= 0.25, ^s= 0.26, ^t= 0.35, ^u= 0.19, ^v= 0.34

1.4. EVALUACIÓN *TEST-RETEST*

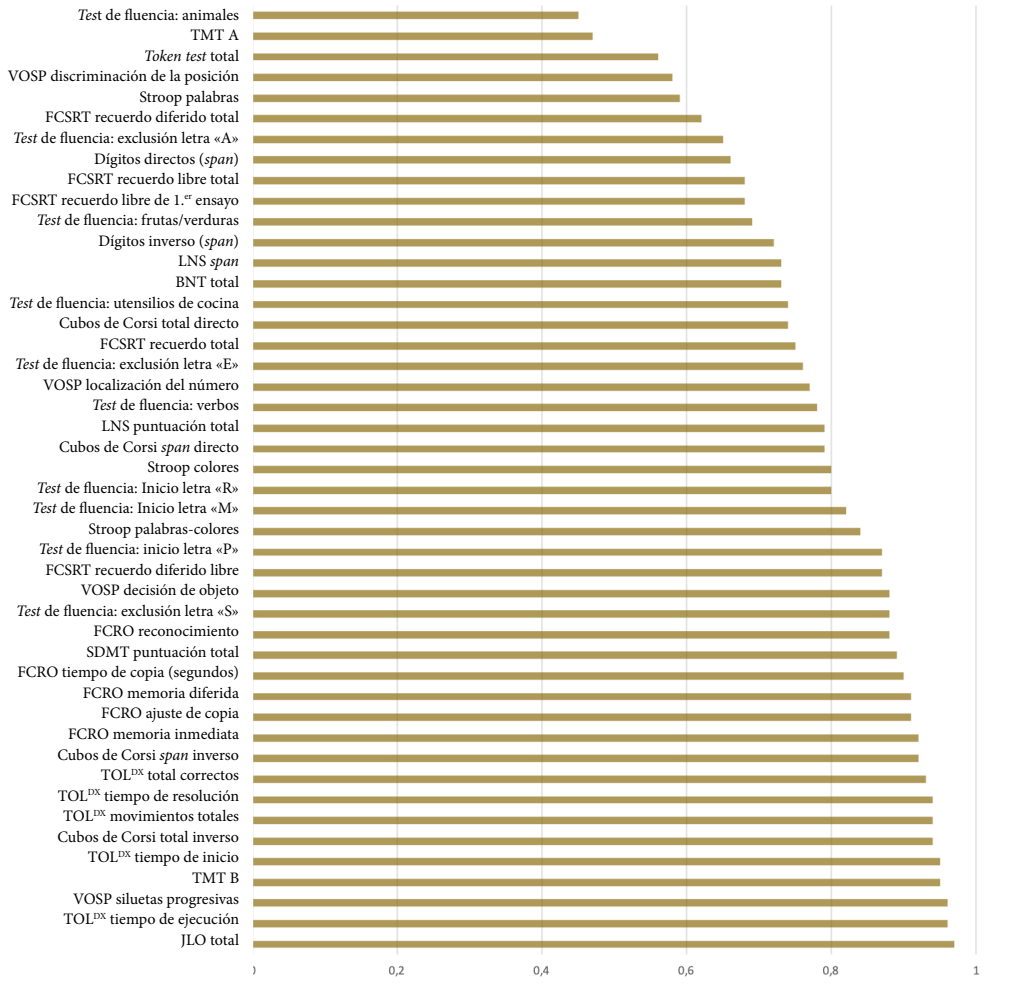
La **tabla 27** muestra el estudio de fiabilidad *test-retest* de la batería NN en una submuestra de 32 participantes jóvenes tras un periodo de un año. Los coeficientes de correlación intraclase fueron estadísticamente significativos para todas las pruebas administradas ($p < 0.005$). La **figura 9** ilustra los coeficientes intraclase para cada prueba, determinando los diferentes niveles de fiabilidad. Un total de 21 variables de las 46 estudiadas (45.7%) demostraron una excelente fiabilidad (≥ 0.9), especialmente los Cubos de Corsi, tanto el *span* como el total en orden inverso (0.92 y 0.94, respectivamente), el JLO (0.97), la FCRO copia, memoria inmediata y diferida (0.9 - 0.92), el TMT B (0.95), la TOL^{DX} (0.93 - 0.96) y las siluetas progresivas del VOSP (0.96).

TABLA 27. EVALUACIÓN TEST-RETEST DE LA BATERÍA NN EN SUJETOS SANOS

| | ICC | F | IC 95 % | Alpha |
|-----------------------------------------------|------|-------|-----------|-------|
| Dígitos directos (<i>span</i>) | 0.66 | 4.89 | 0.41-0.82 | 0.79 |
| Dígitos inversos (<i>span</i>) | 0.72 | 6.17 | 0.50-0.85 | 0.83 |
| Cubos de Corsi directo | 0.79 | 8.34 | 0.61-0.89 | 0.89 |
| Cubos de Corsi total directo | 0.74 | 6.76 | 0.54-0.86 | 0.85 |
| Cubos de Corsi <i>span</i> inverso | 0.92 | 25.03 | 0.85-0.96 | 0.96 |
| Cubos de Corsi total inverso | 0.94 | 34.06 | 0.89-0.97 | 0.97 |
| TMT A | 0.47 | 2.79 | 0.16-0.70 | 0.65 |
| TMT B | 0.95 | 37.47 | 0.90-0.97 | 0.97 |
| SDMT puntuación total | 0.89 | 16.60 | 0.78-0.94 | 0.94 |
| BNT total | 0.73 | 6.33 | 0.51-0.86 | 0.84 |
| <i>Token Test</i> total | 0.56 | 3.55 | 0.27-0.76 | 0.71 |
| JLO total | 0.97 | 61.42 | 0.94-0.98 | 0.98 |
| FCSRT recuerdo libre del 1.º ensayo | 0.68 | 5.03 | 0.46-0.84 | 0.82 |
| FCSRT recuerdo libre total | 0.68 | 5.28 | 0.44-0.83 | 0.84 |
| FCSRT recuerdo total | 0.75 | 7.09 | 0.55-0.87 | 0.86 |
| FCSRT recuerdo diferido libre | 0.87 | 13.95 | 0.75-0.93 | 0.94 |
| FCSRT recuerdo diferido total | 0.62 | 4.20 | 0.35-0.79 | 0.78 |
| FCRO tiempo de copia (segundos) | 0.90 | 18.75 | 0.80-0.95 | 0.96 |
| FCRO ajuste de copia | 0.91 | 20.13 | 0.82-0.95 | 0.95 |
| FCRO memoria inmediata | 0.92 | 23.09 | 0.84-0.96 | 0.96 |
| FCRO memoria diferida | 0.91 | 20.69 | 0.82-0.95 | 0.95 |
| FCRO reconocimiento | 0.88 | 15.07 | 0.76-0.94 | 0.93 |
| <i>Test de fluencia: animales</i> | 0.45 | 2.66 | 0.13-0.69 | 0.63 |
| <i>Test de fluencia: frutas/verduras</i> | 0.69 | 5.50 | 0.46-0.84 | 0.82 |
| <i>Test de fluencia: utensilios de cocina</i> | 0.74 | 6.56 | 0.53-0.86 | 0.84 |
| <i>Test de fluencia: inicio letra «M»</i> | 0.82 | 10.20 | 0.67-0.91 | 0.90 |
| <i>Test de fluencia: inicio letra «P»</i> | 0.87 | 13.94 | 0.75-0.93 | 0.93 |
| <i>Test de fluencia: inicio letra «R»</i> | 0.80 | 8.78 | 0.62-0.89 | 0.89 |
| <i>Test de fluencia: exclusión letra «A»</i> | 0.65 | 4.78 | 0.40-0.81 | 0.81 |
| <i>Test de fluencia: exclusión letra «E»</i> | 0.76 | 7.18 | 0.56-0.87 | 0.87 |
| <i>Test de fluencia: exclusión letra «S»</i> | 0.88 | 16.14 | 0.78-0.94 | 0.94 |
| <i>Test de fluencia: verbos</i> | 0.78 | 8.13 | 0.60-0.89 | 0.91 |
| LNS puntuación total | 0.79 | 8.39 | 0.61-0.89 | 0.89 |
| LNS <i>span</i> | 0.73 | 6.36 | 0.52-0.86 | 0.87 |
| Stroop colores | 0.80 | 9.03 | 0.63-0.90 | 0.89 |
| Stroop palabras | 0.59 | 3.85 | 0.31-0.77 | 0.75 |
| Stroop palabras-colores | 0.84 | 11.55 | 0.70-0.92 | 0.91 |
| TOL ^{DX} total correctos | 0.93 | 26.60 | 0.86-0.96 | 0.96 |
| TOL ^{DX} movimientos totales | 0.94 | 33.02 | 0.89-0.97 | 0.97 |
| TOL ^{DX} tiempo de inicio | 0.95 | 42.92 | 0.91-0.98 | 0.98 |
| TOL ^{DX} tiempo de ejecución | 0.96 | 52.71 | 0.93-0.98 | 0.98 |
| TOL ^{DX} tiempo de resolución | 0.94 | 32.82 | 0.88-0.97 | 0.97 |
| VOSP decisión de objeto | 0.88 | 15.36 | 0.77-0.94 | 0.95 |
| VOSP siluetas progresivas | 0.96 | 48.97 | 0.92-0.98 | 0.98 |
| VOSP discriminación de la posición | 0.58 | 3.72 | 0.29-0.77 | 0.72 |
| VOSP localización del número | 0.77 | 7.71 | 0.58-0.88 | 0.87 |

BNT: *Boston Naming Test*; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: *Free and Cued Selective Reminding Test*; JLO: Juicio de Orientación de Líneas; LNS: *Letter-Number Sequencing*; SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*; TMT: *Trail Making Test*; TOL^{DX}: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: *Visual Object and Space Perception Battery*

FIGURA 9. COEFICIENTE DE CORRELACIÓN INTRACLASE PARA CADA PRUEBA DE LA BATERÍA NN EN SUJETOS SANOS



BNT: *Boston Naming Test*; FCRO: *Figura Compleja de Rey-Osterrieth*; FCSRT: *Free and Cued Selective Reminding Test*; JLO: *Juicio de Orientación de Líneas*; LNS: *Letter-Number Sequencing*; SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*; TMT: *Trail Making Test*; TOL^{DX}: *Torre de Londres-Versión Drexel*; VOSP: *Visual Object and Space Perception Battery*

Coefficiente de correlación intraclass: 0.5-0.75 moderado, 0.75-0.9 bueno y >0.9 excelente

2

Estudio de evaluación de la esclerosis múltiple

2.1 COMPARACIÓN DE LAS BATERÍAS NEUROPSICOLÓGICAS NN Y BRB-N

En la **tabla 28**, se especifica la clasificación de los sujetos con y sin alteración cognitiva, atendiendo a los resultados de las dos baterías utilizadas.

TABLA 28. ALTERACIÓN COGNITIVA SEGÚN LA BATERÍA NN Y SEGÚN LA BATERÍA BRB-N EN PACIENTES CON EM

| | | | Alteración Cognitiva BRB-N | | Total |
|-------------------------|-------------|-------------|----------------------------|------|-------|
| | | | No | Sí | |
| Alteración cognitiva NN | No | Recuento | 8 | 1 | 9 |
| | | % del total | 33.3 | 4.2 | 37.5 |
| | Sí | Recuento | 12 | 3 | 15 |
| | | % del total | 50.0 | 12.5 | 62.5 |
| Total | Recuento | 20 | 4 | 24 | |
| | % del total | 83.3 | 16.7 | 100 | |

BRB-N: *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests*; NN: NEURONORMA

La batería NN detectó alteración cognitiva en un 62.5 % (15 sujetos) de los pacientes, mientras que la batería BRB-N solo detectó un 16.7 % (4 sujetos). Ambas baterías detectaron un 33.3 % (8 sujetos) como casos negativos y un 12.5 % (3 sujetos) como positivos. El 50 % (12 sujetos) mostró deterioro cognitivo mediante la batería NN, mientras que solo un 4.2 % (1 sujeto) mediante la BRB-N.

Para evaluar las diferencias entre las dos baterías, se compararon los dominios comunes entre ambas (atención, memoria y lenguaje). Los resultados se exponen en las siguientes tablas (**tablas 29 a 32**).

TABLA 29. ALTERACIÓN DE LA ATENCIÓN EN LAS BATERÍAS NN Y BRB-N EN PACIENTES CON EM

| | | | Alteración atención BRB-N (SDMT y PASAT) | | Total |
|-----------------------------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------------------------|---------|--------|
| | | | No | Sí | |
| Alteración atención NN (Span directo, TMT A y B, SDMT) | No | Recuento | 9 | 3 | 12 |
| | | % del total | 37.5 % | 12.5 % | 50.0 % |
| | Sí | Recuento | 9 | 3 | 12 |
| | | % del total | 37.5 % | 12.5 % | 50.0 % |
| Total | Recuento | 18 | 6 | 24 | |
| | % del total | 75.0 % | 25.0 % | 100.0 % | |

BRB-N: *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests*; NN: NEURONORMA; PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Test* SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*; TMT: *Trail Making Test*

TABLA 30. ALTERACIÓN DE LA MEMORIA VERBAL EN LAS BATERÍAS NN Y BRB-N EN PACIENTES CON EM

| | | | Alteración SRT | | Total |
|------------------|-------------|-------------|----------------|---------|--------|
| | | | No | Sí | |
| Alteración FCSRT | No | Recuento | 10 | 7 | 17 |
| | | % del total | 41.7 % | 29.2 % | 70.8 % |
| | Sí | Recuento | 3 | 4 | 7 |
| | | % del total | 12.5 % | 16.7 % | 29.2 % |
| Total | Recuento | 13 | 11 | 24 | |
| | % del total | 54.2 % | 45.8 % | 100.0 % | |

BRB-N: *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests*; FCSRT: *Free and Cued Selective Reminding Test*; NN: NEURONORMA; SRT: *Selective Reminding Test*

TABLA 31. ALTERACIÓN DE LA MEMORIA VISUAL EN LAS BATERÍAS NN Y BRB-N EN PACIENTES CON EM

| | | | Alteración SPART | | Total |
|-----------------|-------------|-------------|------------------|---------|--------|
| | | | No | Sí | |
| Alteración FCRO | No | Recuento | 17 | 2 | 19 |
| | | % del total | 70.8 % | 8.3 % | 79.2 % |
| | Sí | Recuento | 5 | 0 | 5 |
| | | % del total | 20.8 % | 0.0 % | 20.8 % |
| Total | Recuento | 22 | 2 | 24 | |
| | % del total | 91.7 % | 8.3 % | 100.0 % | |

BRB-N: *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests*; FCRO: *Figura Compleja de Rey-Osterrieth*; NN: NEURONORMA; SPART: *Spatial Recall Test*

TABLA 32. ALTERACIÓN DEL LENGUAJE EN LAS BATERÍAS NN Y BRB-N EN PACIENTES CON EM

| | | | Alteración lenguaje BRB-N (WLG) | | Total |
|------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------------|---------|--------|
| | | | No | Sí | |
| Alteración lenguaje NN (BNT, TT, fluencia animales y fluencia P) | No | Recuento | 14 | 3 | 17 |
| | | % del total | 58.3 % | 12.5 % | 70.8 % |
| | Sí | Recuento | 5 | 2 | 7 |
| | | % del total | 20.8 % | 8.3 % | 29.2 % |
| Total | Recuento | 19 | 5 | 24 | |
| | % del total | 79.2 % | 20.8 % | 100.0 % | |

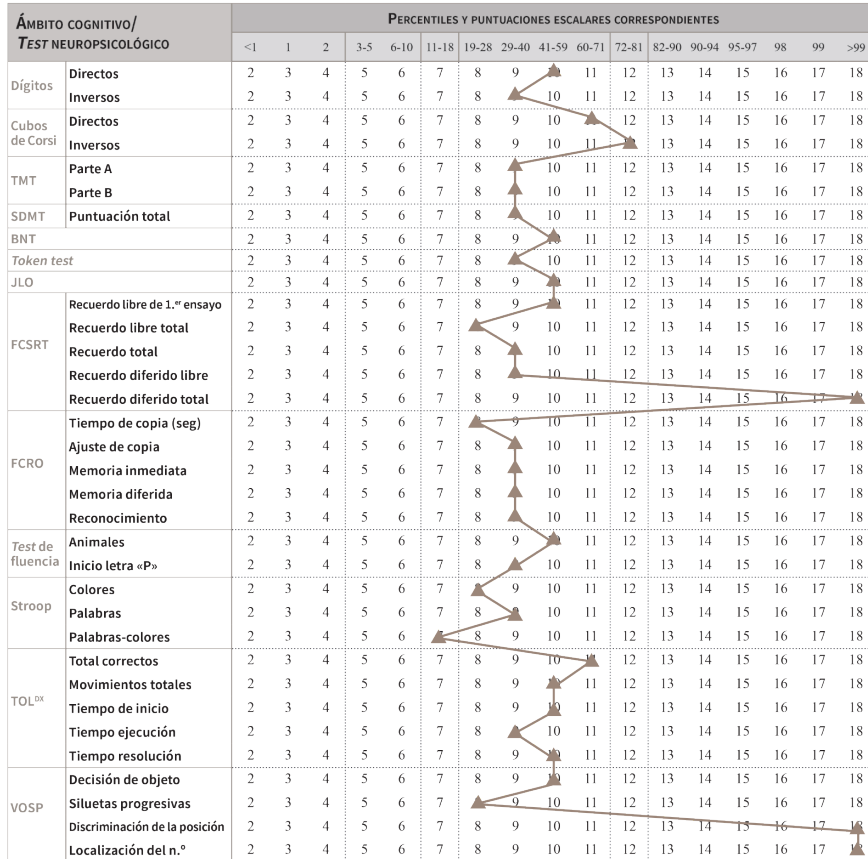
BNT: Boston Naming Test; BRB-N: Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests; NN: NEURONORMA; WLG: Word List Generation

En las pruebas de memoria verbal (SRT y FCSRT), se observa que la prueba SRT de la BRB-N consigue detectar mayor cantidad de sujetos con déficit en memoria verbal: en total, 11 sujetos, frente a 7 del FCSRT. Respecto a memoria visual, se observa que ambas pruebas detectan un número similar de sujetos, aunque es mayor en FCRO: 5 sujetos, frente a 2 de SPART. Las pruebas de atención de NN (*span* verbal directo, Cubos de Corsi directo, TMT A y B, y SDMT) también consiguen detectar un mayor número de sujetos con alteración: 12 sujetos, frente a los 6 que detectan las pruebas de BRB-N (SDMT y PASAT); lo mismo ocurre con las pruebas de lenguaje, aunque, en este caso, las diferencias no son tan acusadas: 7 sujetos de NN, frente a 5 de BRB-N.

2.2. PERFILES COGNITIVOS Y EVALUACIÓN DE SUBGRUPOS

Las **figuras 10 a 12** muestran los perfiles de todos los sujetos mediante las medianas de las puntuaciones escalares de la batería NN, según los valores de la EDSS y la duración de la enfermedad. La mayoría de las puntuaciones se localizan entre las escalares 9-10 (percentiles 29 y 59).

FIGURA 10. PERFIL PROMEDIO ESTABLECIDO MEDIANTE LA BATERÍA NN DE LOS PACIENTES CON EM



BNT: Boston Naming Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; JLO: Juicio de Orientación de Líneas; LNS: Letter-Number Sequencing; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; TMT: Trail Making Test; TOL^{DX}: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.

La **tabla 33** muestra las diferencias medias en los subgrupos, según los valores de la EDSS y la duración de la enfermedad, en términos de datos sociodemográficos y clínicos.

TABLA 33. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS PARA GRUPOS, SEGÚN LA EDSS Y POR AÑOS DE EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON EM

| | MUESTRA | GRUPO EDSS | | | GRUPO AÑOS DE EVOLUCIÓN | | |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------|-------------------------|-----------------------|---------|
| | n=24 | EDSS ≤ (n=14) | EDSS > (n=10) | | <8 (n=13) | ≥8 (n=11) | |
| | Media (DE) [rango] | Media (DE) [rango] | Media (DE) [rango] | Sig.* | Media (DE) [rango] | Media (DE) [rango] | Sig.* |
| Edad | 36.21 (6.52) | 35.14 (7.04) | 37.70 (5.74) | 0.518 | 32.31 (5.57) | 40.82 (4.17) | 0.001 |
| Escolaridad. Años | 14.54 (2.95) | 14.64 (3.05) | 14.40 (2.95) | 0.675 | 15.62 (2.69) | 13.27 (2.83) | 0.035 |
| Tiempo de evolución. Años | 8.38 (6.58) | 7.36 (6.78) | 9.80 (6.36) | 0.229 | 4.15 (1.91) | 13.36 (6.68) | <0.0005 |
| EDSS | 1.354 (1.02) | 0.643 (0.50) | 2.350 (0.63) | <0.0005 | 1.038 (0.92) | 1.727 (1.03) | 0.112 |
| Número de brotes | 3.33 (2.68) | 3.07 (2.59) | 3.70 (2.91) | 0.549 | 2.31 (1.44) | 4.55 (3.33) | 0.080 |

DE: Desviación estándar; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; n: muestra; Sig: significación.

* Significación asintótica (bilateral) ($p \leq 0.05$)

La **tabla 34** muestra la comparación entre los grupos creados (EDSS y años de evolución) mediante la U de Mann-Whitney. Se observan diferencias significativas en la edad dentro del grupo años de evolución, siendo mayor el de más de 8 años de evolución de la enfermedad; también en el nivel de escolaridad, siendo mayor en el grupo de menos de 8 años de evolución de la enfermedad. Se aprecian, asimismo, pequeñas diferencias significativas entre los subgrupos de EDSS en la WLG ($p = 0.046$), fluencia semántica de utensilios e instrumentos de cocina ($p = 0.022$), Stroop colores ($p = 0.047$) y la FSS para la visita 1 ($p = 0.046$). Las diferencias entre los grupos de años de evolución fueron significativas o cercanas a la significación en los siguientes casos: Cubos de Corsi orden inverso ($p = 0.020$), FCRO tiempo ($p = 0.05$), FCRO memoria inmediata ($p = 0.035$), FCRO memoria diferida ($p = 0.010$), FCSRT recuerdo libre del primer ensayo ($p = 0.003$), FCSRT memoria inmediata ($p = 0.014$) y FCSRT memoria diferida ($p = 0.05$).

TABLA 34. PUNTUACIONES DE LOS TEST DE LAS BATERÍAS BRB-N Y NN EN PACIENTES CON EM

| | GRUPO EDSS | | | GRUPO AÑOS DE EVOLUCIÓN | | |
|-------------------------------------|--------------|--------------|--------|-------------------------|--------------|--------|
| | EDSS ≤ 1 | EDSS > 1 | | <8 | ≥ 8 | |
| | (n=14) | (n=10) | | (n=13) | (n=11) | |
| | Media (DE) | Media (DE) | Sig*. | Media (DE) | Media (DE) | Sig. |
| NN** | | | | | | |
| Dígitos directos | 10.71 (2.02) | 11.30 (2.95) | 0.696 | 11.62 (2.29) | 10.18 (2.40) | 0.115 |
| Dígitos inversos | 9.43 (1.95) | 10.50 (3.60) | 0.589 | 9.85 (2.19) | 9.91 (3.39) | 0.812 |
| Cubos de Corsi directos | 10.21 (3.24) | 9.70 (2.45) | 0.788 | 10.31 (3.15) | 9.64 (2.66) | 0.813 |
| Cubos de Corsi inversos | 10.50 (3.35) | 9.70 (3.77) | 0.457 | 11.69 (2.39) | 8.36 (3.78) | 0.020* |
| TMT A | 9.21 (2.67) | 8.80 (3.99) | 0.906 | 8.62 (3.31) | 9.55 (3.17) | 0.465 |
| TMT B | 9.43 (3.32) | 8.20 (3.43) | 0.227 | 8.62 (3.53) | 9.27 (3.26) | 0.793 |
| SDMT | 10.29 (2.79) | 8.10 (3.18) | 0.059 | 9.31 (2.87) | 9.45 (3.48) | 0.953 |
| BNT | 11.64 (3.61) | 9.20 (2.49) | 0.092 | 10.77 (3.44) | 10.45 (3.42) | 0.977 |
| Token test | 13.14 (5.39) | 9.60 (4.65) | 0.083 | 11.00 (5.26) | 12.45 (5.48) | 0.248 |
| JLO | 10.79 (3.75) | 10.30 (4.69) | 0.659 | 10.69 (3.84) | 10.45 (4.53) | 0.816 |
| FCSRT recuerdo libre del 1.º ensayo | 9.86 (2.96) | 9.60 (4.22) | 0.654 | 11.38 (2.22) | 7.82 (3.74) | 0.003* |
| FCSRT recuerdo libre total | 9.21 (3.85) | 8.50 (4.22) | 0.769 | 10.77 (3.42) | 6.73 (3.44) | 0.014* |
| FCSRT recuerdo total | 10.86 (3.98) | 8.80 (5.35) | 0.251 | 11.00 (4.22) | 8.82 (4.96) | 0.145 |
| FCSRT recuerdo diferido libre | 9.29 (4.25) | 7.90 (2.81) | 0.344 | 10.00 (3.56) | 7.18 (3.43) | 0.050* |
| FCSRT recuerdo diferido total | 14.64 (5.60) | 9.70 (6.08) | 0.062 | 14.69 (5.22) | 10.09 (6.55) | 0.060 |
| FCRO ajuste de copia | 8.29 (2.16) | 8.80 (1.62) | 0.521 | 9.08 (1.66) | 7.82 (2.09) | 0.123 |
| FCRO tiempo de copia (segundos) | 9.07 (2.67) | 9.40 (2.01) | 0.976 | 8.31 (2.56) | 10.27 (1.68) | 0.050* |
| FCRO memoria inmediata | 9.50 (2.88) | 9.50 (1.58) | 0.768 | 10.46 (1.90) | 8.36 (2.46) | 0.035* |
| FCRO memoria diferida | 9.86 (2.93) | 9.30 (1.83) | 0.475 | 10.85 (2.08) | 8.18 (2.23) | 0.010* |
| FCRO reconocimiento | 9.29 (2.46) | 8.30 (1.83) | 0.229 | 9.38 (2.47) | 8.27 (1.85) | 0.212 |
| Fluencia de animales | 10.14 (2.14) | 9.70 (3.97) | 0.746 | 10.77 (3.44) | 9.00 (2.05) | 0.062 |
| Fluencia de frutas/verduras | 10.07 (2.92) | 8.70 (2.36) | 0.173 | 10.15 (2.54) | 8.73 (2.87) | 0.253 |
| Fluencia de utensilios de cocina | 10.14 (3.09) | 7.40 (1.51) | 0.022* | 10.00 (3.14) | 7.82 (2.04) | 0.097 |
| Fluencia de verbos | 9.57 (3.25) | 8.30 (2.75) | 0.302 | 9.85 (2.54) | 8.09 (3.45) | 0.153 |
| Fluencia «P» | 9.21 (2.23) | 9.60 (3.13) | 0.653 | 9.23 (3.06) | 9.55 (2.02) | 0.224 |
| Fluencia «M» | 9.86 (1.92) | 9.70 (2.06) | 0.928 | 10.08 (1.85) | 9.45 (2.07) | 0.437 |
| Fluencia «R» | 9.07 (2.67) | 8.90 (1.91) | 0.633 | 9.08 (2.47) | 8.91 (2.30) | 0.883 |
| LNS total | 9.71 (2.61) | 8.90 (3.38) | 0.218 | 9.77 (2.62) | 8.91 (3.30) | 0.223 |
| Stroop colores | 9.21 (2.91) | 6.67 (2.60) | 0.047* | 8.75 (2.83) | 7.64 (3.23) | 0.347 |

| | | | | | | |
|-------------------------------------------|---------------|---------------|--------|---------------|---------------|-------|
| Stroop palabras | 8.79 (2.97) | 9.44 (2.92) | 0.775 | 9.08 (2.71) | 9.00 (3.23) | 0.877 |
| Stroop palabras- colores | 8.07 (3.39) | 7.56 (2.07) | 0.799 | 7.33 (2.27) | 8.45 (3.48) | 0.418 |
| TOL ^{DX} total correctos | 11.07 (2.62) | 11.00 (2.21) | 0.720 | 10.62 (2.73) | 11.55 (1.97) | 0.376 |
| TOL ^{DX} movimientos totales | 10.07 (2.65) | 9.80 (3.33) | 0.836 | 9.54 (3.02) | 10.45 (2.77) | 0.379 |
| TOL ^{DX} tiempo de inicio | 9.36 (2.98) | 9.50 (1.43) | 0.809 | 8.92 (2.72) | 10.00 (1.95) | 0.385 |
| TOL ^{DX} tiempo de ejecución | 9.14 (2.11) | 8.70 (2.50) | 0.614 | 8.77 (2.28) | 9.18 (2.27) | 0.538 |
| TOL ^{DX} tiempo de resolución | 9.07 (2.24) | 8.90 (2.28) | 0.789 | 8.69 (2.21) | 9.36 (2.25) | 0.444 |
| VOSP decisión del objeto | 10.50 (3.08) | 11.00 (3.43) | 0.602 | 10.15 (3.13) | 11.36 (3.23) | 0.172 |
| VOSP siluetas progresivas | 9.43 (2.28) | 9.70 (2.87) | 0.905 | 9.23 (2.77) | 9.91 (2.17) | 0.424 |
| VOSP discriminación de la posición | 16.29 (4.36) | 14.20 (6.14) | 0.320 | 15.08 (5.58) | 15.82 (4.85) | 0.712 |
| VOSP localización del número | 14.71 (5.41) | 10.00 (5.60) | 0.065 | 13.54 (5.93) | 11.82 (5.95) | 0.494 |
| BRB-N | | | | | | |
| SRT-S | 47.00 (8.27) | 43.30 (15.88) | 0.463 | 47.85 (7.88) | 42.64 (15.27) | 0.283 |
| SRT-R | 37.21 (12.07) | 33.00 (16.03) | 0.278 | 39.46 (10.25) | 30.73 (16.11) | 0.063 |
| SRT-D | 9.14 (1.61) | 7.80 (2.62) | 0.159 | 9.08 (2.02) | 8.00 (2.24) | 0.192 |
| SPART-T | 20.57 (4.20) | 21.90 (5.00) | 0.445 | 22.62 (3.53) | 19.36 (5.03) | 0.081 |
| SPART-D | 7.50 (1.87) | 7.30 (2.45) | 0.952 | 8.15 (2.04) | 6.55 (1.86) | 0.087 |
| SDMT-Oral | 58.64 (14.35) | 53.90 (13.29) | 0.305 | 60.23 (9.51) | 52.45 (17.17) | 0.072 |
| PASAT 3 | 44.29 (11.67) | 41.40 (11.72) | 0.597 | 42.85 (11.62) | 43.36 (11.97) | 0.862 |
| WLG | 26.29 (6.72) | 21.40 (4.62) | 0.046* | 25.85 (6.07) | 22.36 (6.36) | 0.163 |
| OTRAS ESCALAS | | | | | | |
| FSS visita 1 | 26.29 (12.96) | 37.90 (12.22) | 0.046* | 29.08 (11.94) | 33.55 (15.76) | 0.434 |
| FSS visita 2 | 30.21 (12.62) | 38.90 (15.92) | 0.168 | 33.54 (12.16) | 34.18 (17.37) | 0.749 |
| BDI-II | 9.54 (8.29) | 10.30 (6.93) | 0.685 | 9.85 (6.53) | 9.90 (9.12) | 0.755 |

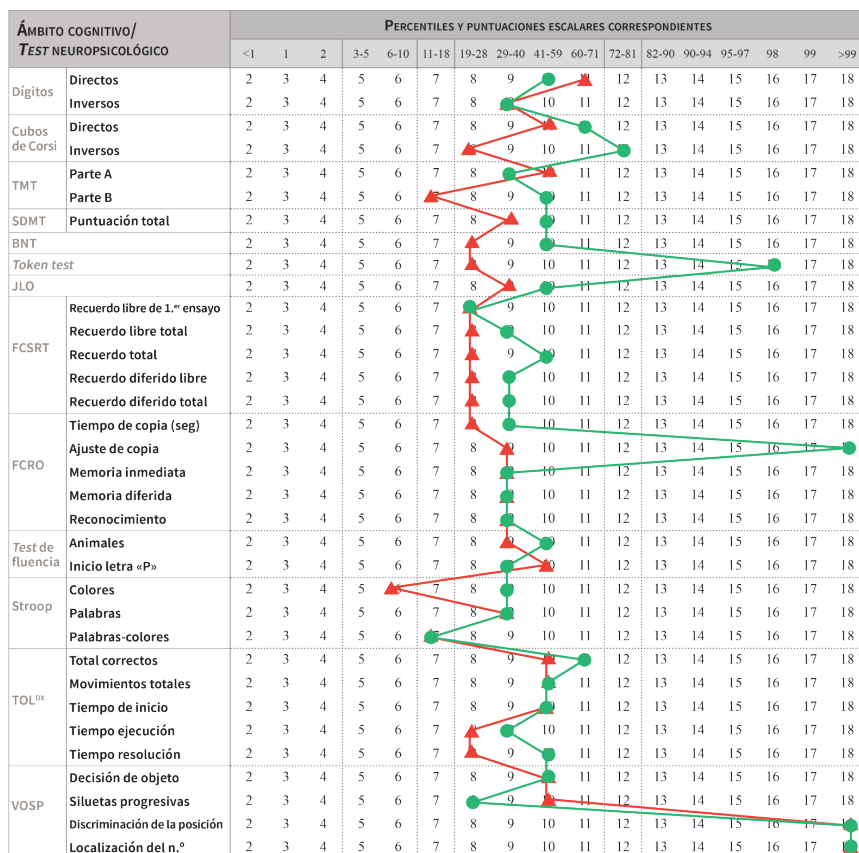
BDI-II: *Beck's Depression Inventory II*; BNT: *Boston Naming Test*; BRB-N: *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests*; FCRO: *Figura Compleja de Rey-Osterrieth*; FCSRT: *Free and Cued Selective Reminding Test*; FSS: *Fatigue Severity Scale*; JLO: *Juicio de Orientación de Líneas*; LNS: *Letter-Number Sequencing*; NN: *NEURONORMA*; PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Test*; SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*; SPART: *Spatial Recall Test*; SRT: *Selective Reminding Test*; TMT: *Trail Making Test*; TOL^{DX}: *Torre de Londres-Versión Drexel*; VOSP: *Visual Object and Space Perception Battery*; WLG: *Word List Generation*

* Significación asintótica (bilateral) ($p \leq 0,05$)

** Las medias de las puntuaciones de la batería NN que se muestran corresponden a puntuaciones escalares

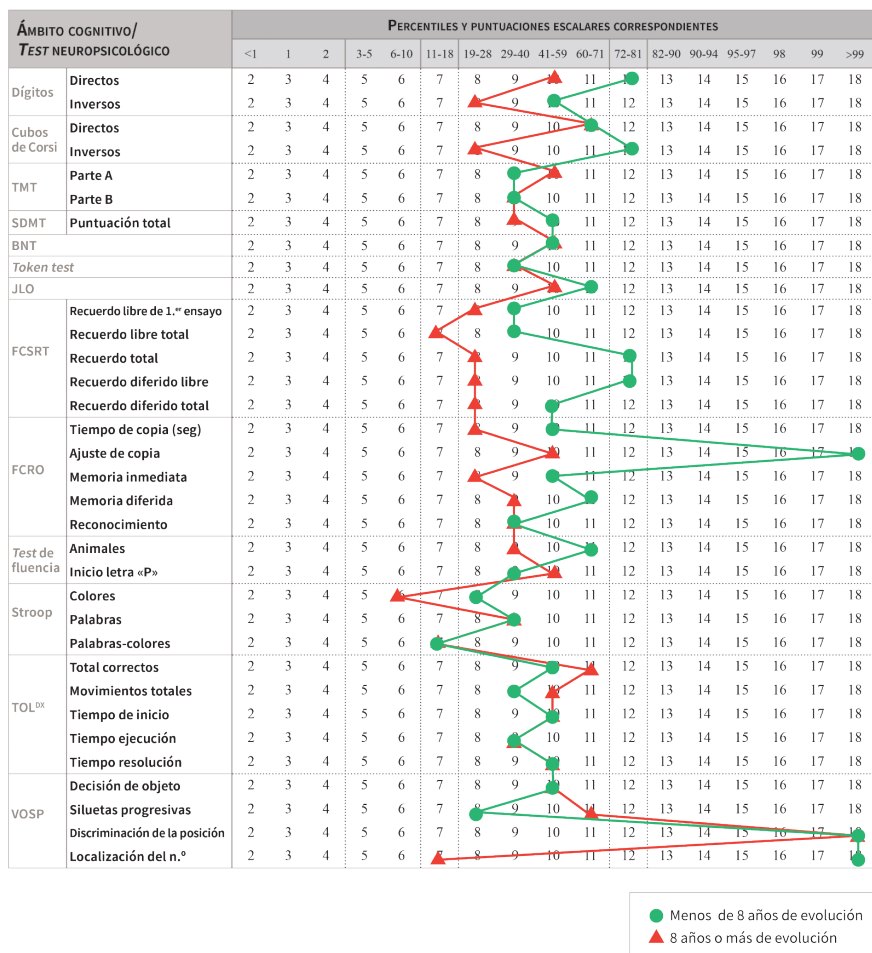
Las figuras 11 y 12 ilustran los perfiles medios de los datos obtenidos mediante la batería NN para la división de grupos por los valores de la EDSS y según los años de evolución.

FIGURA 11. PERFIL PROMEDIO ESTABLECIDO MEDIANTE LA BATERÍA NN PARA LA DIVISIÓN POR GRUPOS, SEGÚN LOS DATOS DE LA EDSS DE LOS PACIENTES CON EM



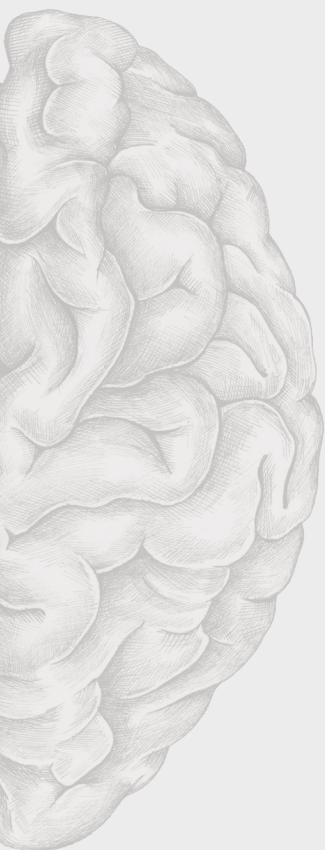
BDI-II: Beck's Depression Inventory II; BNT: Boston Naming Test; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; FSS: Fatigue Severity Scale; JLO: Juicio de Orientación de Líneas; LNS: Letter-Number Sequencing; TMT: Trail Making Test; TOL^{dx}: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery

FIGURA 12. PERFIL PROMEDIO ESTABLECIDO MEDIANTE LA BATERÍA NN PARA LA DIVISIÓN POR GRUPOS, SEGÚN LOS DATOS DE AÑOS DE EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON EM



BDI-II: *Beck's Depression Inventory II*; BNT: *Boston Naming Test*; EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; FCRO: *Figura Compleja de Rey-Osterrieth*; FCSRT: *Free and Cued Selective Reminding Test*; FSS: *Fatigue Severity Scale*; JLO: *Juicio de Orientación de Líneas*; LNS: *Letter-Number Sequencing*; TMT: *Trail Making Test*; TOL^{DL}: *Torre de Londres-Versión Drexel*; VOSP: *Visual Object and Space Perception Battery*

DISCUSIÓN



Discusión

En esta tesis se presentan los resultados sobre la ampliación de los datos normativos de la batería neuropsicológica NN (Peña-Casanova et al., 2012) en sujetos jóvenes, acompañados de un estudio de fiabilidad a un año.

Asimismo, se ha realizado un estudio de ejemplificación y validación de la batería NN como método de evaluación sensible para detectar los déficits cognitivos en pacientes con EM.

1

Estudio de normalización de la batería NEURONORMA

Este trabajo ofrece nuevos datos normativos de extensión de la batería neuropsicológica NN en adultos españoles jóvenes (<50 años), que suponen una aportación a la neuropsicología en nuestro medio y pueden contribuir a una mejor interpretación de las evaluaciones neuropsicológicas en sujetos jóvenes. Por otro lado, el estudio *test-retest* de la batería muestra una fiabilidad entre moderada y alta en la reevaluación al año. Las pruebas seleccionadas y motivo de estudio son tareas neuropsicológicas de uso común, que cubren funciones como la atención, el lenguaje, las habilidades visuoperceptivas y constructivas, la memoria y las funciones ejecutivas. Haber realizado la normalización para todas las pruebas al mismo tiempo (connormalización) y el uso de una métrica común (puntuaciones escalares) nos ha facilitado la comparación directa del rendimiento en las diferentes funciones cognitivas. Los datos proporcionados en este estudio pueden, por lo tanto, permitir la identificación de varios síndromes o patologías neuropsicológicas en adultos jóvenes al comparar el rendimiento en diferentes dominios cognitivos.

Asimismo, la ejemplificación y validación de la batería NN en EMRR ha demostrado ser útil para describir el perfil cognitivo en esta patología, incluso en estadios de discapacidad leve de la misma ($EDSS \leq 3$), cuando las alteraciones cognitivas son usualmente sutiles o inexistentes. A este respecto, la batería NN también ha resultado más sensible que el *gold standard* clínico, la batería BRB-N, para detectar alteraciones cognitivas en estos pacientes. El estudio de este grupo de patologías por grado de discapacidad y tiempo de evolución ha permitido identificar los ámbitos más comúnmente afectados.

1.1. DATOS NORMATIVOS

En la literatura, se ha descrito el efecto que la edad, la escolaridad y, en menor medida, el género, ejercen en la capacidad cognitiva de sujetos sanos. El impacto de la edad se ha observado, principalmente, cuando se han incluido sujetos de edad avanzada en las muestras a estudiar, debido al proceso de envejecimiento cognitivo (Heaton et al., 2003; Peña-Casanova, 2009a-g; Reitan y Wolfson, 1985, 1986; Wechsler, 1997a-b). Globalmente, en la presente muestra de adultos jóvenes se ha observado una clara influencia de la educación en el rendimiento de las pruebas, mientras que solo se encontró un efecto significativo de la edad en algunas variables visuoespaciales y atencionales aisladas. Otro aspecto a destacar es el bajo impacto del género en las puntuaciones, prácticamente ausente (<1% de varianza explicada) en muchas pruebas. Estos datos respecto a la relación entre variables sociodemográficas y rendimiento cognitivo concuerdan, en gran medida, con lo descrito por otros autores en sus estudios y con los datos preliminares de este mismo estudio (Aranciva et al., 2012; Arango-Lasprilla et al., 2015; Calvo et al., 2013; Casals-Coll et al., 2013; Olabarrieta-Landa et al., 2015a-b; Palomo et al., 2013; Peña-Casanova, 2009a-g; Rivera et al., 2019; Rivera et al., 2015a-b; Rognoni et al., 2013; Smirni et al., 2018; Tamayo et al., 2012).

A continuación, se discuten los resultados de la asociación entre las puntuaciones de cada *test* y las variables sociodemográficas, y se comparan los hallazgos con los datos preliminares publicados de este estudio y con la literatura previa.

SPAN VERBAL

A diferencia del estudio preliminar de esta prueba en sujetos jóvenes (Tamayo et al., 2012), en el que se encontró un efecto significativo de la escolaridad, en este estudio no se hallaron efectos de ninguna variable sociodemográfica en la capacidad atencional evaluada por el *span* verbal. Estudios previos coinciden en la ineffectividad que la edad tiene en esta prueba y en este rango de edad, y consideran que su influencia en el rendimiento de la tarea en cuestión se refleja a partir de los 65 años (Hickman, Howieson, Dame, Sexton y Kaye, 2000; Wilde, Strauss y Tulskey, 2004).

En cuanto a la escolaridad, con la actual ampliación muestral el porcentaje de varianza explicada no alcanzó el umbral del 5 % considerado para generar

la corrección (4 % en ambos *span* directo e inverso, frente al 7 % y el 11 % en la muestra preliminar) y no se consideró, por tanto, el ajuste, a pesar de que el valor del coeficiente sí era significativo. Esta discrepancia entre muestras se puede deber a la diferente distribución de los años de escolaridad (media en la muestra preliminar de 13.4 y de 14.5 en la muestra actual), que puede haber influido en los resultados.

SPAN VISUOESPACIAL

Los resultados de la prueba de *span* visuoespacial mostraron el efecto de dos variables sociodemográficas, la edad y la educación, en el rendimiento de tres *test* de los Cubos de Corsi (*span* directo, total directo y total inverso). Tanto en la muestra preliminar (Tamayo et al., 2012) como en este estudio, ninguna de las dos variables sociodemográficas afectó en el desempeño de la subprueba *span* inverso. Estos resultados confirman que el *span* directo e inverso muestran una relación diferente en cuanto a la edad y la educación. En adultos mayores, tan solo se observó la influencia de la variable del nivel de escolaridad (Peña-Casanova et al., 2009g); el género no presentó ningún efecto. Existen datos normativos en muestra española donde se describieron resultados similares a los observados en población inglesa (Olazaran, 1996). La WMS-III presentó datos normativos de este *test* en población española, hallándose efectos de la edad también similares en este rango de edad (Wechsler, 2004).

TRAIL MAKING TEST (TMT)

Diversos estudios han proporcionado datos normativos para la prueba TMT en diferentes países (Japón, Turquía, Portugal, América Latina y República Checa), aunque difieren en las características sociodemográficas de las muestras y las variables estudiadas (Arango-Lasprilla et al., 2015; Lezak et al., 2012; Mitrushina et al., 2005). En nuestro país, tres han sido los estudios realizados en muestras españolas para esta prueba: dos basados en adultos mayores (uno a partir de 70 años y otro a partir de 50) (del Ser Quijano et al., 2004; Peña-Casanova et al., 2009g) y un tercero basado en sujetos de 16 a 80 años (Periáñez et al., 2007).

En los presentes datos, se observó la influencia de la edad y la educación en el *test* TMT A, mientras que en el TMT B solo la educación afectó a la

ejecución de la prueba. En estudios con sujetos de habla hispana de América Latina, se ha observado que el tiempo de ejecución del TMT A y B aumentaba considerablemente a medida que avanzaba la edad (Arango-Lasprilla et al., 2015); esto coincide con los resultados de este estudio, en los que también resulta necesario realizar correcciones por edad.

La influencia de la educación en ambas partes, A y B, coincide con la literatura descrita hasta el momento (Ashendorf, Jefferson, O'Connor, Chaisson, Green y Stern, 2008; Giovagnoli, Del Pesce, Mascheroni, Simoncelli, Laiacona y Capitani, 1996; Periañez et al., 2007; Rasmusson, Zonderman, Kawas y Resnick, 1998; Tombaugh, 2004). En población latinoamericana, las puntuaciones de ambas formas del TMT disminuyen progresivamente atendiendo a la variable educación, con algunas excepciones para algunos países (por ejemplo, Puerto Rico para TMT A, donde no se encontró que dicha variable afectara a la subprueba) (Arango-Lasprilla et al., 2015).

La influencia de la edad en el TMT coincide con los datos de un estudio preliminar, que sugirió una disminución en el TMT A a partir de los 40 años (Yeudall, Fromm, Reddon y Stefanyk, 1986). No se ha observado efecto alguno del género en la muestra actual y los hallazgos coinciden con los previos en muestras adultas (Arango-Lasprilla et al., 2015, Giovagnoli et al., 1996; Periañez et al., 2007; Tombaugh, 2004). En la muestra NN adultos, tanto la edad como la educación influyeron en el TMT (ambas partes, A y B), pero, una vez más, no se halló relación con el género (Peña-Casanova et al., 2009g). La influencia de la educación en el TMT fue superior en la muestra de NN adultos, tal vez debido a la diferencia en los años de escolaridad de las muestras de NN jóvenes versus la de adultos, sensiblemente menos escolarizados que los jóvenes

SYMBOL DIGIT MODALITIES TEST (SDMT)

En este estudio, el rendimiento en el SDMT se vio afectado tan solo por los años de escolaridad, resultado que va en consonancia con lo publicado anteriormente (Amato et al., 2006; Arango-Lasprilla et al., 2015; Hsieh y Tori, 2007; Yeudall, Fromm, Reddon y Stefanyk, 1986). No se ha hallado influencia alguna de la edad, a diferencia de otros autores, que sí han observado el impacto de dicha variable en el rendimiento. Estas diferencias pueden deberse al rango de edad estudiado, puesto que en su muestra se incluían también sujetos de edad avanzada (Arango-Lasprilla et al., 2015; Jorm, Anstey, Chris-

tensen y Rodgers, 2004; Smith, 1982; Strauss et al., 2006). Respecto al género, al contrario de otros estudios que sí mostraron influencia de esta variable en la ejecución, favoreciendo a las mujeres (Gilmore, Royer y Gruhn, 1983; Lezak et al., 2012), este estudio no halló ningún efecto del mismo, al igual que el estudio preliminar (Tamayo et al., 2012). Como era de esperar, los datos obtenidos no coinciden con el NN adultos, ya que en este la variable edad mostró un efecto relevante y significativo (Peña-Casanova et al., 2009g), probablemente por el conocido declive en función ejecutiva en pruebas con tiempo observado en envejecimiento normal (Lezak 2012).

BOSTON NAMING TEST (BNT)

En el presente estudio, se observó un efecto significativo del nivel de escolaridad en el rendimiento del BNT, coincidiendo con estudios anteriores (Allegrí, Villavicencio, Taragano, Rymberg, Mangone y Baumann, 1997; Ivnik, Malec, Smith, Tangalos y Petersen, 1996; Neils et al., 1995; Olabarrieta-Landa, 2015b; Ross, Lichtenberg y Christensen, 1995; Tombaugh y Hubley, 1997; Welch, Doineau, Johnson y King, 1996; Peña-Casanova et al., 2009d). La edad mostró cierta influencia, pero no alcanzó el umbral de significación necesario para considerar un ajuste. Este resultado concuerda parcialmente con la literatura: existe un estudio previo (Farmer, 1990) que tampoco considera que la edad sea un factor a controlar en esta prueba; sin embargo, otros sí coinciden en la importancia de tener en cuenta la edad en su interpretación (Fastenau, Denburg y Mauer, 1998; Fernández-Blazquez, Ruiz-Sánchez de León, López-Pina, Llanero-Luque, Montenegro-Peña, y Montejo-Carrasco, 2012; Randolph, Lansing, Ivnik, Cullum y Hermann, 1999; Zec, Burkett, Markwell y Larsen, 2007a, 2007b). Lo mismo ha sido referido en el proyecto NN adultos, en el que se observó que sujetos de edad más avanzada mostraron mayor dificultad en la denominación (Peña-Casanova et al., 2009d). La edad exacta a partir de la cual se observaría una afectación en la prueba no está clara, pero algunos autores la sitúan entre los 60 años (Goodglass, 1980) y los 80 años (Welch et al., 1996). La ausencia de una clara influencia de la edad en el BNT difiere del estudio original, donde sí se demostró un efecto significativo de dicha variable (Kaplan et al., 1983).

Por otro lado, no se ha podido demostrar que el género influya sobre la prueba, tal y como aparece en otros estudios anteriores, incluyendo el proyecto NN adultos (Fastenau et al., 1998; Ivnik et al., 1996; Olabarrieta-Landa,

2015b; Randolph et al., 1999; Zec et al., 2007a, 2007b; Peña-Casanova et al., 2009d).

La influencia significativa únicamente de la educación, pero no de la edad o del género ya se demostró en la muestra preliminar del NNj (Aranciva et al., 2012), así como en otros estudios con tamaños de muestra similares (Quiñones-Ubeda, Peña-Casanova, Böhm, Gramunt-Fombuena y Comas, 2004).

TOKEN TEST ABREVIADO

Los estudios realizados sobre esta prueba muestran la influencia de la educación en el desempeño de este *test* (Allegri et al., 1997; Gutbrod, Mager, Meier y Cohen, 1985). En este mismo sentido, en los presentes datos se observó una influencia significativa de la variable años de escolaridad en las puntuaciones, como también se describió en los estudios NN anteriores, tanto en población mayor (Peña-Casanova et al., 2009d) como en la muestra preliminar de jóvenes (Aranciva et al., 2012). De la misma manera que en la mayor parte de las otras pruebas de la batería, no se observó influencia de la variable edad, a diferencia de la muestra de personas mayores de 49 años (Peña-Casanova et al., 2009d).

La ausencia de la influencia de la variable género en esta tarea ha sido reportada anteriormente en otros estudios (Aranciva et al., 2012; Lucas et al., 2005; Peña-Casanova et al., 2009d; Sarno, Buonaguro y Levita, 1985) y confirmada en el actual.

JUICIO DE ORIENTACIÓN DE LÍNEAS (JLO)

A diferencia de otros autores, en este estudio no se encontró ninguna influencia sociodemográfica en el rendimiento de la prueba JLO. Otros estudios normativos informaron sobre la influencia de las variables de años de escolaridad (Lucas et al., 2005; Alegret, Vendrell, Junqué, Vallderiola y Tolosa, 2001; Woodard et al., 1996), edad (Ivnik et al., 1996; Alegret et al., 2001) y género (Basso y Lowery, 2004; Alegret et al., 2001; Peña-Casanova et al., 2009c; Venderploeg, LaLone, Greblo y Schinka, 1997; Woodard et al., 1996). Sin embargo, en el caso de los proyectos de la MOANS, apenas se observó un efecto de la edad en la prueba JLO, coincidiendo con los resultados del presente estudio (Lucas et al., 2005; Steinberg, Bieliauskas, Smith, Langellotti e

Ivnik, 2005b). Los resultados aquí mostrados no coinciden con los datos preliminares de NNj y NN adultos, donde sí se observó la influencia de las variables educación y género (Calvo et al., 2013; Peña-Casanova et al., 2009c); la incidencia del género se vio reflejada en el JLO en dichos estudios, a favor de los sujetos de sexo masculino, que obtuvieron puntuaciones superiores.

FREE AND CUED SELECTIVE REMINDING TEST (FCSRT)

Tres de las cinco variables de la prueba FCSRT (recuerdo libre total, recuerdo total y recuerdo diferido total) mostraron la influencia de la variable educación en su ejecución. Estos resultados son similares a los observados en el estudio preliminar NNj (Palomo et al., 2013). La influencia de la educación en el FCSRT es controvertida, ya que mientras algunos estudios han señalado un efecto significativo (Campo y Morales, 2004), otros consideran que esta variable no influye en el rendimiento del FCSRT (Ivnik, Smith, Lucas, Tangalos, Kokmen y Petersen, 1997).

No se encontró un efecto de la edad o del género en esta prueba. Hallazgos de la edad han sido reportados con anterioridad en dos estudios, en muestras con sujetos adultos (Campo et al., 2004; Labos, Trojanowski y Ruiz, 2018; Peña-Casanova et al., 2009b, Gramunt-Fombuena, 2008). La ausencia de efecto del género coincide con algunos estudios (Ivnik et al., 1997; Labos et al., 2018; Palomo et al., 2013; Peña-Casanova et al., 2009b), aunque otros han señalado una influencia significativa (Campo et al., 2004; Wiederholt, Cahn, Butters, Salmon, Kritz-Silverstein y Barrett-Connor, 1993).

FIGURA COMPLEJA DE REY-OSTERRIETH (FCRO)

Los resultados mostraron un efecto significativo del nivel de escolaridad en tres de las cinco tareas de FCRO (copia, memoria diferida y reconocimiento), coincidiendo con estudios previos (Ardila y Rosselli, 1989; Caffarra, Vezzadini, Dieci, Zonato y Venneri, 2002; Pontón et al., 1996). Este hallazgo es similar al estudio preliminar, donde la copia y las memorias inmediata y diferida se veían afectadas por dicha variable (Palomo et al., 2013). En un estudio normativo previo, realizado sobre personas de entre 70 y 89 años, no se observó ningún efecto, probablemente debido al bajo nivel de escolaridad (9 años) (Machulda et al., 2007). En la literatura se observa la influencia de la edad (Ardila y Rosselli, 1989; Ostrosky-Solis, Jaime y Ardila, 1998; Peña-Ca-

sanova et al., 2009b), pese a que en este estudio no se ha encontrado efecto alguno.

Coincidiendo con la literatura previa, se ha podido comprobar que el género no es una variable influyente en la ejecución de la FCRO (Boone, Lesser, Hill-Gutierrez, Berman y D'Elia, 1993; Demsky, Carone, Burns y Sellers, 2000; Pontón et al., 1996). En Normacog, un proyecto normativo en población española sana, se evaluaron las características normativas de la Figura compleja de Taylor (es una prueba similar a la FCRO; en muchos casos se considera como una versión paralela) y se concluyó que tanto la edad como la educación afectaron a la copia y a la memoria, explicando del 25 % al 36 % de la variación en el rendimiento, en el sentido de que las personas mayores y menos educadas obtenían peores respuestas (del Pino, Peña, Ibarretxe-Bilbao, Schretlen y Ojeda, 2015). En una muestra de habla hispana en Estados Unidos (aproximadamente 4000 adultos de 11 países) (Rivera et al., 2015), la educación y la edad fueron nuevamente las variables utilizadas para el ajuste en todos los países, tanto para la parte de la copia como la del recuerdo inmediato. El género solo se consideró para los ajustes del recuerdo inmediato en la muestra de Honduras. Los resultados de este estudio son consistentes con la ausencia de efecto del género en la ejecución de la FCRO. Las diferencias en el tamaño de las muestras y los rangos de edad utilizados entre el estudio americano y el presente están influyendo, probablemente, en los posibles efectos de la edad en esta prueba.

FLUENCIA VERBAL

El proyecto NNj fue el primero en presentar datos normativos sobre una amplia gama de pruebas de fluencia verbal en menores de 50 años (Casals-Coll et al., 2013). De las diez tareas de fluencia verbal, tres de ellas son de fluencia semántica (animales, utensilios de cocina y frutas/verduras), una de fluencia verbal (verbos) y seis de fluencia fonémica (palabras que comienzan con «P», «M» y «R» y palabras que excluyan las letras «A», «E» y «S»). En todas estas tareas se ha observado una clara influencia de la variable años de escolaridad; esto coincide con los resultados de otras muestras en población española menor de 50 años (Buriel, Gramunt, Bohm, Rodes y Peña-Casanova, 2004; Villodre et al., 2006). No se detectaron efectos significativos de la edad o el género. En cambio, en la literatura sí se ha informado de la influencia del género en la fluencia fonémica en sujetos hispanohablantes (Rivera, Olaba-

rrieta-Landa, Van der Elst, González, Rodríguez-Agudelo, Aguayo-Arelis et al., 2019).

Los datos presentes coinciden con un estudio anterior donde se consideró la variable educación como el factor más sensible e influyente en una muestra de jóvenes y adultos (Tombaugh, Kozak y Rees, 1999). La literatura menciona un efecto significativo de la edad y la educación sobre muestras de adultos (Acevedo et al., 2000; Kavé, 2005; Loonstra, Tarlow y Sellers, 2001), destacando una mayor influencia de la edad en la fluencia verbal semántica que en la fluencia verbal fonémica (Gladsjo, Schuman, Evans, Peavy, Miller y Heaton, 1999; Kavé, 2005). Varios estudios normativos en sujetos mayores de 50 años han mostrado que la edad y el género influyen en la fluencia verbal (Acevedo et al., 2000; Mitrushina et al., 2005; Rivera et al., 2019); sin embargo, algunos autores postulan que dichos datos normativos no pueden aplicarse a muestras más jóvenes (Lucas et al., 2005) y requieren datos normativos más específicos.

Al comparar los resultados del presente estudio con los del NN adultos (Peña-Casanova et al., 2009f), se puede afirmar que el efecto de la edad se notaría en sujetos mayores. Es posible que dicho efecto no pueda observarse en este estudio debido a la edad de la muestra, ya que la afectación en la fluencia verbal empieza en una edad mediana.

LETTER-NUMBER SEQUENCING (LNS)

De forma similar al estudio preliminar (Tamayo et al., 2012) y los datos originales del estudio NN (Peña-Casanova et al., 2009g), se encontró un efecto significativo de la educación en la tarea LNS. Ni la edad ni el género fueron significativos.

TEST DE STROOP

Los estudios anteriores han mostrado un claro efecto de la edad en la prueba Stroop (Bryan y Luszcz, 2000; Cohn, Dustman y Bradford, 1984; Lucas et al., 2005; Moering, Schinka, Mortimer y Graves, 2004; Peña-Casanova et al., 2009e; Uttl y Graf, 1997; Van der Elst, Van Boxtel, Van Breukelen y Jolles, 2006); sin embargo, en este estudio no se ha encontrado tal efecto para ninguna de las variables del Stroop, corroborando los resultados del estudio preliminar NNj (Rognoni et al., 2013). Esto puede explicarse por las diferen-

cias en la edad de los participantes. Por lo tanto, parece que la ejecución de la prueba cambia significativamente a medida que la edad aumenta a partir de los 50 años.

De forma global, las investigaciones anteriores sobre la influencia de la educación no proporcionan datos claros ni concluyentes en la mayoría de casos (Anstey, Matters, Brown y Lord, 2000; Ivnik, Malec, Smith, Tangalos y Petersen, 1996; Lucas et al., 2005; Moering, Schinka, Mortimer y Graves, 2004; Peña-Casanova et al., 2009e; Rodríguez-Aranda y Sundet, 2006; Steinberg, Bieliauskas, Smith y Ivnik, 2005a; Van der Elst et al., 2006). En este estudio, el nivel de escolaridad fue significativo en la parte de palabras y en la interferencia de palabras y colores, coincidiendo con estudios previos en muestras jóvenes (Attix et al., 2009; Zalonis et al., 2009). Como se reportó anteriormente en otros estudios europeos (Grecia) (Zalonis et al., 2009), también se ha observado un efecto más marcado de la educación en la parte de palabras con respecto a la de colores. Otras investigaciones también demostraron los efectos de la educación en las tres partes de la prueba (Seo et al., 2008). En muestras más jóvenes, los efectos de la educación se han encontrado en las partes de color e interferencia (Attix et al., 2009). Por último, el género no ha mostrado influencia alguna en la prueba, resultado que coincide con el estudio preliminar (Rognoni et al., 2013).

TORRE DE LONDRES (TOL^{DX})

En el presente estudio solo se ha encontrado efecto de la educación en los movimientos totales de la TOL^{DX}, coincidiendo con el estudio NN adultos (Peña-Casanova et al., 2009e). Sin embargo, en la muestra de sujetos mayores de 50 años, también se observó una influencia de la educación en los movimientos correctos totales, el tiempo total de ejecución y el tiempo de resolución (Peña-Casanova et al., 2009e).

La investigación sobre los efectos de la edad proporciona resultados ambiguos, ya que algunos estudios defienden la ausencia de influencia de dicha variable (Sullivan, Riccio y Castillo, 2009), mientras que para otros existe un efecto significativo en el rendimiento de la TOL^{DX} (Andrés y Van der Linden, 2000; Krikorian, Bartok y Gay, 1994; Peña-Casanova et al., 2012; Peña-Casanova et al., 2009e). Una vez más, los rangos de edad estudiados se encuentran, muy probablemente, detrás de estos resultados inconsistentes.

El género no tuvo influencia en las puntuaciones de la prueba para ambas muestras, ni adultos ni jóvenes.

VISUAL OBJECT AND SPACE PERCEPTION BATTERY (VOSP)

La discriminación de la posición en la prueba VOSP fue la única influenciada por la variable educación. La literatura previa que describe la influencia de esta variable es poco concluyente (Lezak et al., 2012; Van der Elst et al., 2006). Por otro lado, no se encontraron otros efectos sociodemográficos en el resto de subpruebas. Algunos estudios coinciden en mostrar una ausencia de efecto de la variable género (López-Villalobos, Serrano-Pintado, Andrés-De Llano, Sánchez-Mateos, Alberola-López y Sánchez-Azón, 2010; Van der Elst, Van Boxtel, Van Breukelen y Jolles, 2006). Sin embargo, existen autores que han reportado que la edad influye en el rendimiento de la VOSP (Lezak et al., 2012; Van der Elst et al., 2006). La divergencia entre los estudios mencionados y el presente podría deberse a diferencias en los rangos de edad.

1.2. ESTUDIO DE FIABILIDAD TEST-RETEST DE LA BATERÍA NN

La fiabilidad *test-retest* está influenciada por las características del sujeto, así como por la duración del intervalo de tiempo de una nueva administración de la prueba. Por ejemplo, la fiabilidad *test-retest* en LNS es menor en sujetos de 16 a 22 años (0.48), mientras que para sujetos de 55 a 74 años es mayor (0.77) (Sherman, Brooks, Iverson, Slick y Strauss, 2011).

En este estudio, la batería NN mostró, globalmente, una adecuada fiabilidad *test-retest*, con coeficientes de correlación intraclase relativamente altos que indican una estabilidad temporal de las medidas al cabo de un año. Sin embargo, hubo discrepancias notables entre las variables evaluadas: un total de 21 variables de entre 46 (45.7 %) demostraron una excelente fiabilidad (≥ 0.9) siendo los valores más altos para las tareas atencionales y de memoria de trabajo (Cubos de Corsi, total y *span* inverso, 0.92 y 0.94, respectivamente), visuoperceptivas y visuoespaciales (JLO y siluetas progresivas del VOSP, 0.97 y 0.96, respectivamente), funciones ejecutivas (FCRO copia entre 0.9-0.92, TMT B 0.95, TOL^{DX} puntuación correcta total entre 0.93-0.96). Los valores más bajos se obtuvieron en medidas atencionales más sencillas (TMT-A, 0.47) y fluencia verbal (animales, 0.45). Esta diferencia puede rela-

cionarse, en el primer caso, con que la evaluación se hizo en una tarea dinámica. Las pruebas que evalúan habilidades dinámicas, es decir, relacionadas con la atención o el estado de ánimo, pueden tener una fiabilidad *test-retest* menor que las pruebas que evalúan rasgos más estables, como el lenguaje.

Por otro lado, el intervalo utilizado para realizar el *retest* fue largo (un año). Aunque no existe una pausa estándar para determinar la fiabilidad *test-retest*, en la mayoría de los casos cuanto más breve sea el intervalo de tiempo entre la administración de las pruebas mayor será la fiabilidad. Sin embargo, el tiempo de readministración de la prueba no afecta de igual modo a todos los dominios. En resumen, la variabilidad en las puntuaciones depende de las características sociodemográficas del sujeto, de su estado neurológico y del método de estudio. Según algunos autores, el objetivo sería crear estimaciones de fiabilidad para un rango de sujetos sanos y para poblaciones clínicas, resultando, pues, el presente estudio de valor para futuros desarrollos, como la creación de datos normativos de cambio fiable (Pawlowski, De Mattos-Pimenta, y Ruschel-Bandeira, 2013; Sherman et al., 2011).

2

Estudio de evaluación de la esclerosis múltiple

El presente estudio compara la capacidad de evaluación y diagnóstico de dos baterías neuropsicológicas diferentes, los protocolos NN y BRB-N, con el objetivo de detectar deterioro cognitivo en pacientes con EM. Asimismo, se describe el perfil cognitivo de los pacientes con EMRR mediante los datos normativos aportados en la presente tesis, realizando, además, subanálisis de grupos en función del grado de discapacidad y los años de evolución.

2.1. COMPARACIÓN DE LAS BATERÍAS NEUROPSICOLÓGICAS NN Y BRB-N

Al compararla con la batería BRB-N, la batería NN puede detectar un mayor número de pacientes con alteración cognitiva: 12 sujetos que son detectados con dicha afectación mediante la batería NN no lo serían mediante la BRB-N. Además, la batería NN halló un total de 15 sujetos con alteración, mientras que la BRB-N tan solo 4. Tres sujetos estarían clasificados con alteración cognitiva en ambas baterías. Por lo tanto, se cumple la tercera hipótesis de que la batería NN es superior a la BRB-N en cuanto a la detección del déficit cognitivo en sujetos con EM. Esto podría deberse, por un lado, a que la batería NN contempla un mayor número de dominios cognitivos (7 en la NN, frente a 3 en la BRB-N) y, por otro, a que los dominios de la batería NN tienen mayor cantidad de variables. Por ello, la batería NN consigue una exploración más profunda y exhaustiva del rendimiento cognitivo y esto hace

aumentar su potencia en cuanto a la detección de la afectación. También es cierto que habría que tener en cuenta la relación coste-beneficio, ya que la batería NN conlleva más tiempo de administración (alrededor de 1 hora y media frente a los 30 o 40 minutos de la BRB-N), es técnicamente más difícil para el clínico o investigador y, al ser más larga, es posible que genere más fatiga en el paciente.

Respecto a las diferencias entre los dominios que ambas baterías comparten, se observa que la batería NN detecta más pacientes en todos los dominios, excepto en la memoria verbal. Una posible explicación para esto es que, a pesar de que la prueba SRT proporciona dos tipos de recuerdo (memoria a largo plazo y consistencia en recuerdo), estos se obtienen únicamente mediante evocación libre, es decir, no contemplan el recuerdo facilitado. En cambio, el FCSRT incorpora la facilitación con pista semántica, por lo que el rendimiento final mejora. Esto concordaría con la hipótesis de alteración de recuperación, según la cual la alteración principal de la memoria en pacientes con este tipo de patología es un déficit en la evocación libre del material aprendido previamente, con un aumento en el rendimiento al proporcionar la pista semántica (Bobholz et al., 2006).

Por otro lado, la tarea de codificación del material verbal difiere entre la SRT y el FCSRT, dado que en el FCSRT hay un aprendizaje controlado, inexistente en la SRT, que podría facilitar el aprendizaje inicial y el recuerdo posterior.

Respecto a la memoria visual, la FCRO detecta más pacientes con déficits que la prueba SPART, a pesar de que son pruebas no comparables totalmente: la SPART se ha relacionado con la memoria visuoespacial, mientras que la FCRO se ha asociado más a la memoria visual e incluye un componente de praxis visuoconstructiva que facilita la codificación. Para el resto de dominios, la batería NN detecta más pacientes con trastornos cognitivos, probablemente porque dicha batería incluye, en algunos dominios, más de una prueba.

En el grupo de pacientes con presencia de alteración cognitiva según la batería NN (n=15), se contabilizaron los dominios cognitivos que estaban más afectados (la función ejecutiva, la atención y la memoria) y menos afectados (el lenguaje, la capacidad visuoespacial y la memoria de trabajo). De acuerdo con Amato et al. (2010), los déficits más frecuentemente encontrados en EM desde las primeras etapas son la memoria, la atención, la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento de la información, lo que va en

la línea de los resultados del presente estudio. Al relacionar esto con los *test* del NN donde más fallan los sujetos, se observa que el déficit ejecutivo viene dado, fundamentalmente, por la dificultad de inhibición (Stroop C) y por la planificación o resolución de problemas; este resultado coincide con los hallazgos de otras investigaciones (Cerezo et al., 2015; Chiaravalloti y DeLuca, 2008). El déficit en la atención se fundamenta en atención sostenida y dividida (SDMT, TMT A y B), mientras que la atención simple en el *span* verbal (repetición de dígitos) se mantiene intacta, lo que estaría de acuerdo con lo propuesto por algunos autores (Amato et al., 2008). En cuanto a la afectación de memoria verbal, se observan afectadas todas las variables, aunque en mayor medida en evocación libre, tanto a nivel inmediato como diferido; esto se relaciona con otros estudios que han observado los mismos resultados y en los que se concluye que los pacientes con EMRR necesitan más tiempo para realizar los aprendizajes (De Luca, Barbieri-Berger y Johnson, 1994; Santiago-Rolanía, Guàrdia-Olmos y Arbizu-Urdiain, 2006). La afectación en memoria visual se corresponde con la capacidad de reconocimiento y el recuerdo a nivel diferido (FCRO reconocimiento y FCRO diferido), tal y como también han descrito otros autores (Klonoff, Clark, Oger, Paty y Lid 1991; Penner, 2017; Ruggieri, Palermo, Vitello, Gennuso, Settapani y Piccoli, 2003; Zinadinov et al., 2001;). La alteración en ambas fluencias verbales es la que determina el déficit en lenguaje, manteniéndose intacta la capacidad de denominación, que también iría en la línea de los hallazgos de otros estudios (Henry y Beatty, 2006; Rao et al., 1991). El componente práxico está afectado, fundamentalmente, por la variable tiempo más que por la praxis visuoconstructiva en sí misma; esto puede deberse, principalmente, a una alteración en la velocidad de procesamiento de la información. La afectación en memoria de trabajo se halla en el componente visual (Cubos de Corsi orden inverso), y la alteración visuoespacial se centra en las pruebas JLO y VOSP discriminación de posición.

2.2. PERFIL COGNITIVO DE SUBGRUPOS POR GRADO DE DISCAPACIDAD Y AÑOS DE EVOLUCIÓN EN LA BATERÍA NN

Para la comparación de perfiles de la batería NN se dividió la muestra total en dos grupos cuyo análisis se realizó de manera independiente. En general, se observan más variables con diferencias más significativas entre los grupos

según la condición de años de evolución que entre EDSS. Las divergencias encontradas entre los grupos de EDSS (≤ 1 vs. > 1) tienen que ver, fundamentalmente, con el lenguaje, concretamente en fluencia semántica (WLG: frutas y verduras de BRB-N) y fluencia de utensilios de cocina, y en la parte A del *test* de Stroop, que se correspondería con velocidad lectora. Estos rendimientos serían más bajos en el grupo de EDSS > 1 . Además, la tendencia general es un mejor rendimiento en el grupo de EDSS ≤ 1 en la mayoría de los *test*. Sin embargo, estas diferencias significativas no indican que en el grupo de mayor discapacidad física los rendimientos sean más deficitarios, únicamente se muestran más bajos.

Respecto a la capacidad de fluencia verbal, se ha visto que en la EMRR pueden estar afectadas ambas fluencias, con rendimientos comparables a la versión oral del SDMT, lo que indica que este déficit en la fluencia verbal no está directamente relacionado con la función ejecutiva ni con el lenguaje, sino más bien con la velocidad de procesamiento de información, siendo esta afectación, además, mayor cuanto mayor es la discapacidad neurológica (Henry y Beatty, 2006) y viéndose afectada en etapas tempranas de la enfermedad (Achiron et al., 2005). Las diferencias en la parte A del *test* de Stroop podrían sumarse a esta explicación, donde la velocidad de procesamiento de la información jugaría un papel importante.

Las diferencias significativas del grupo de años de evolución se encuentran, principalmente, en el dominio de la memoria, tanto visual a nivel inmediato y diferido como verbal en codificación (ensayo 1), recuerdo inmediato y diferido (ambos únicamente en evocación libre). También se observan desacuerdos en el *span* visual inverso y en el tiempo de copia de la figura compleja. De nuevo, los rendimientos de estas diferencias serían más bajos para el grupo de más de 8 años de evolución, aunque no por ello han de ser deficitarios. De acuerdo con la línea de investigación de Amato et al. (2010), en la EMRR, el patrón cognitivo cambia a medida que avanza la enfermedad e implica, progresivamente, más funciones, como la capacidad de memoria o la atención compleja, independientemente de que vaya progresando la discapacidad física. El hecho de que haya diferencias significativas en la edad en este grupo es congruente con la edad de aparición de la enfermedad; como se mencionaba en la introducción, la EM suele presentarse en sujetos jóvenes, de manera que a más años de evolución más edad tendrán los sujetos. Las diferencias en escolaridad pueden estar relacionadas con este hecho: los sujetos con menos años de evolución tienen menor edad y más escolaridad. Esto

podría deberse a la tendencia general de la población, en los últimos años, a alcanzar niveles de escolaridad más altos.

Para visualizar estas diferencias de manera gráfica, se crearon perfiles promedio con los datos de la batería NN para ambos grupos y para la muestra total de sujetos (**figuras 11 a 13**); es observable que manifiestan una tendencia similar.

Respecto al perfil global de la muestra con EMRR en la batería NN, no se observó alteración cognitiva, posiblemente debido a los criterios de inclusión utilizados, en especial, de la escala EDSS ≤ 3 , puesto que supone una discapacidad física leve. Asimismo, en el presente estudio, la media de los sujetos en cuanto a la escala EDSS mostró una puntuación de 1.35; es decir, que el grado de posible discapacidad física era intrascendente, así que es esperable que no se hayan encontrado alteraciones cognitivas. Además, los síntomas cognitivos suelen presentarse en un 50 % a partir de los 10 años de evolución de la enfermedad, por lo que se entiende que, a menor afectación en la EDSS y menos tiempo de evolución, es corriente que se presente menor afectación cognitiva, como se describe en la literatura (Santiago-Rolanía, Guàrdia-Olmos y Arbizu-Urdiain, 2006).

En cuanto a la escala de fatiga FSS, se observó un empeoramiento al comparar la primera y la segunda visita y los pacientes que tenían mayor disfuncionalidad física y mayor tiempo de evolución, siendo mayor la fatiga referida.

Respecto a la escala de depresión BDI II, se obtuvieron puntuaciones superiores en pacientes con más deterioro físico en la EDSS y más años de evolución, sin llegar a presentar diferencias significativas, como también aparece descrito en otros estudios (Haase, Tinnefeld, Lienemann, Ganz y Faustmann, 2003; Minden y Schiffer, 1990; Santiago-Rolanía, Guàrdia-Olmos y Arbizu-Urdiain, 2006).

2.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

Este estudio no está exento de limitaciones. Como en la mayoría de estudios, el tamaño de la muestra es un elemento a considerar, puesto que, si no resulta suficiente, puede provocar una baja potencia estadística y no representar adecuadamente los parámetros poblacionales. El tamaño muestral es, si cabe, aun más importante en el proceso de generación de datos normativos, ya que

estos pretenden servir de referencia de la población normal, en un sentido amplio. Clásicamente, se consideraba que una muestra de 50 individuos era suficiente para que la estimación de la media poblacional resultara estable (Mitrushina et al., 2005). Recientemente, se ha propuesto, mediante métodos empíricos, que, para que la estimación de las medias sea estable (independientemente de la asimetría de la distribución de puntuaciones), la n debería ser de, al menos, 85 (Piovesana y Senior, 2016). Obviamente, estos tamaños muestrales hacen referencia a cada una de las celdas de estratificación, por lo que, en función de la amplitud de edades/escolaridades estudiadas, los mismos se multiplican notablemente.

Con la n actual de 256 sujetos se puede considerar que se abarcan, al menos, tres veces la n de 85 sugerida. Teniendo en cuenta la influencia marginal de la edad en el rendimiento (únicamente observada en algunas variables atencionales) y el efecto más consistente de la escolaridad, se puede justificar que la muestra resultaría suficiente para abarcar al menos 3 grupos de escolaridad. Debido a que la escolaridad mínima observada es de 8 años (estudios primarios) y a que el reclutamiento se realizó de manera estratificada, se puede considerar que se abarcan, de manera robusta, al menos 3 grupos de escolaridad (primaria, secundaria y superior). Se considera, pues, y también en relación a la muestra preliminar, que la n es suficiente para los objetivos del estudio.

En cuanto al estudio de fiabilidad *test-retest*, el intervalo de estudio de 1 año presenta ventajas e inconvenientes. Por una parte, se minimiza el efecto de práctica, asumiendo que en esta franja de edad no existe un declive cognitivo debido a envejecimiento. Además, disponer de datos de estabilidad al año en sujetos normales puede resultar de utilidad como referencia de la variabilidad normal al año. Por otra parte, la fiabilidad *test-retest* se puede ver comprometida porque haya un cambio real en la capacidad cognitiva de los sujetos debido a cualquier aspecto no controlado durante ese intervalo. Muchos estudios de fiabilidad *test-retest* utilizan intervalos mucho más cortos (1 o 2 meses), asumiendo que el constructo a medir no va cambiar en este intervalo y obviando el efecto de práctica. Además, en general, existe una relación inversa entre el intervalo entre evaluaciones y el índice de fiabilidad (Strauss et al., 2006), por lo que el intervalo usado puede haber impactado negativamente en los coeficientes de correlación intraclase.

En cuanto a la ejemplificación y validación en EM, cabe mencionar también la limitación en relación al grado de discapacidad de los pacientes. El

criterio de inclusión de EDSS supone el reclutamiento de sujetos con discapacidad leve o muy leve, y la posibilidad de detectar alteraciones cognitivas ha sido menor que la que se hubiera obtenido estudiando sujetos con EM y mayor discapacidad. Aproximadamente, la mitad de los sujetos con EM muestran alteraciones cognitivas al inicio de la enfermedad (Abasiyanik et al., 2019; Arango-Lasprilla, DeLuca y Chiaravalloti, 2007; Benito-León, Morales y Rivera-Navarro, 2002; Riley y Tullman, 2010; Santiago-Rolán, Guàrdia-Olmos y Arbizu-Urdiain, 2006), por lo que usar las medias de todo el grupo limita la capacidad de apreciar alteraciones en el perfil cognitivo medio. Además, no se han incorporado otras variables que pueden ser relevantes, tales como la localización y extensión de las lesiones (mediante neuroimagen, por ejemplo), ni la interacción con otros aspectos clínicos o farmacológicos.

Finalmente, en cuanto al estudio comparativo con la BRB-N, cabe mencionar que los criterios utilizados para considerar presencia de alteración cognitiva determinan los resultados; de hecho, Fischer et al. (2014) destaca la necesidad de homogeneizar los criterios para determinar las alteraciones cognitivas en la EM, ya que la literatura presenta datos muy variables. En este caso, a parte de los datos de referencia estándar disponibles para la BRB-N, se seleccionó la puntuación escalar 6 como punto de corte en la batería NN, cuyo rango de DE se sitúa entorno a los valores -1.55 a -1.28 por debajo de la media, lo cual supone una cierta variabilidad a la hora de determinar el déficit cognitivo. No hay que olvidar que la clasificación de las pruebas en los diferentes dominios cognitivos también podría determinar, en parte, los resultados.

3

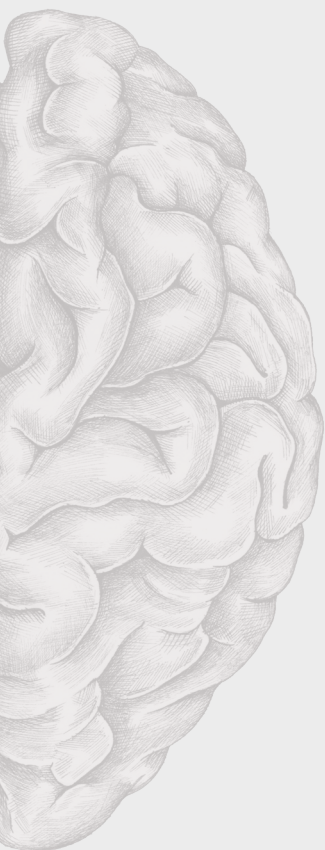
Revisión de los objetivos e hipótesis de trabajo

Tras finalizar este estudio, se puede concluir que los objetivos planteados al inicio de esta tesis se han alcanzado.

Por un lado, se ha dado respuesta a los dos primeros objetivos generales, ampliándose de forma eficiente los datos normativos preliminares de la batería neuropsicológica NN en población joven, y se han identificado las principales alteraciones cognitivas en pacientes con EMRR, creando así un perfil cognitivo de dichas dificultades.

Por otro lado, respecto a los objetivos específicos, para el primero de ellos se han proporcionado datos normativos ajustados por edad y escolaridad, describiendo, a su vez, los efectos de las variables sociodemográficas. Asimismo, en relación al segundo objetivo, el presente estudio aporta datos acerca de la fiabilidad *test-retest* de la batería NN que la afianzan como una batería sensible y fiable. En cuanto al tercer objetivo, se ha comparado la capacidad de la batería NN versus la BRB-N para valorar cuál de ellas evalúa de forma más sensible los déficits cognitivos en pacientes con EMRR; los resultados concluyen que la primera es superior en la capacidad de detección de alteraciones cognitivas. Y, por último, respecto al cuarto objetivo, se han presentado datos sobre el perfil cognitivo en pacientes con EMRR y su capacidad de detectar alteraciones cognitivas sutiles, llegando a la conclusión de que la batería NN es una batería útil y válida para el diagnóstico de déficits en pacientes con este tipo de patología, incluso en fases muy leves. Se han identificado las principales dificultades cognitivas en pacientes con EMRR, entre las que habría que destacar la función ejecutiva, la atención y la memoria.

CONCLUSIONES



Conclusiones

A continuación, se presentan brevemente las principales conclusiones de este trabajo.

Esta tesis proporciona datos normativos ampliados de la batería NN en sujetos adultos jóvenes españoles (<50 años). Se incluyen tablas de conversión, a una métrica común y de ajuste, de las puntuaciones por las variables sociodemográficas en los casos en los que resulta necesario. Este estudio corrobora el claro efecto de la educación en la mayoría de las variables de la batería NN, así como los efectos mínimos de la edad (en el rango de edades de 18 a 49 años) y prácticamente inexistentes del género en el rendimiento cognitivo. La mayoría de las medidas mostraron una alta fiabilidad *test-retest* después de un año.

En cuanto al estudio de EM, se ha observado que la batería NN resulta superior a la BRB-N en la detección de los déficits cognitivos en esta enfermedad. Esta detección es mayor en todos los dominios cognitivos que ambas baterías comparten, a excepción de memoria verbal, donde la prueba SRT detecta mayor cantidad de sujetos con alteración en comparación con el FCSRT. Entre los subgrupos de EM creados, definidos en función del grado de discapacidad mediante la EDSS (≤ 1 vs. > 1) y los años de evolución (≤ 8 vs. > 8), se ha observado que los sujetos con mayor EDSS y más años de evolución muestran más alteraciones cognitivas, hallándose más diferencias significativas en las variables estudiadas usando la clasificación años de evolución. Los déficits cognitivos encontrados en los sujetos clasificados con alteración mediante la batería NN se producen, en mayor medida, en los dominios de función ejecutiva, atención y memoria.

Como conclusión final, se espera que los datos ofrecidos en la presente tesis, actualmente en proceso de publicación, contribuyan a una mejor práctica neuropsicológica en adultos jóvenes con patología neurológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Referencias bibliográficas

- Abasiyanik, Z., Ertekin, Ö., Kaharaman, T., Yigit, P. y Özakbas, S. (2019). The effects of Clinical Pilates training on walking, balance, fall risk, respiratory, and cognitive functions in persons with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Explore*, 17.
- Acevedo, A., Loewenstein, D. A., Barker, W.W., Harwood, D.G., Luis, C., Bravo, M. et al. (2000). Category fluency test: normative data for English- and Spanish-speaking elderly. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 6, 760-769.
- Achiron, A. y Barak, Y. (2003). Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74, 443-446.
- Achiron, A., Chapman, J., Magalashvili, D., Dolev, M., Lavie, M., Bercovich, E. et al. (2013). Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *Plos One*, 8, e71058.
- Achiron, A., Polliack, M., Rao, S. M., Barak, Y., Lavie, M., Appelboim, N. et al. (2005). Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76, 744-749.
- Alegret, M., Vendrell, P., Junqué, C., Vallderiola, F. y Tolosa, E. (2001). Visuospatial deficits in Parkinson's disease assessed by judgment of line orientation test: error analyses and practice effects. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23, 592-598.

- Allegri, R.F., Villavicencio, A.F., Taragano, F.E., Rymberg, S., Mangone, C.A. y Baumann, D. (1997). Spanish boston naming test norms. *The Clinical Neuropsychologist*, 11, 416-420.
- Amato, M.P., Ponziani, G., Siracusa, G. y Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology*, 58, 1602-1606.
- Amato, M.P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Hakiki, B., Giannini, M. et al. (2010). Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 31, S211-214.
- Amato, M.P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Ludice, A., Della Pina, D. et al. (2010). Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Multiple Sclerosis*, 16, 1474-1482.
- Amato, M.P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Ricchiuti, L., De Caro, M.F. et al. (2006). The Rao's Brief Repeatable Battery and Stroop Test: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population. *Multiple Sclerosis*, 12, 787-793.
- Amato, M.P., Zipoli, V. y Portaccio, E. (2006). Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of the Neurological Sciences*, 245, 41-46.
- Amato, M.P., Zipoli, V. y Portaccio, E. (2008). Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8, 1585-1596.
- Andrés, P. y Van der Linden, M. (2000). Age-related differences in supervisory attentional system functions. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 55, 373-380.
- Anstey, K.J., Matters, B., Brown, A.K. y Lord, S.R. (2000). Normative data on neuropsychological tests for very old adults living in retirement villages and hostels. *The Clinical Neuropsychologist*, 14, 309-317.
- Aranciva, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rognoni, T. et al. (2012). Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults project): Norms for the Boston Naming Test and the Token Test. *Neurología*, 27, 394-399.
- Arango-Lasprilla, J.C., DeLuca, J. y Chiaravalloti, N. (2007). [Neuropsychological profile of multiple sclerosis]. *Psicothema*, 19, 1-6.
- Arango-Lasprilla, J.C., Rivera, D., Aguayo, A., Rodríguez, W., Garza, M.T., Saracho, C.P. et al. (2015). Trail Making Test: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*, 37, 639-661.

- Arango-Lasprilla, J.C., Rivera, D., Rodríguez, G., Garza, M.T., Galarza-Del-Angel, J., et al. (2015). Symbol Digit Modalities Test: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*, 37 (4), 625-38.
- Ardila, A. y Rosselli, M. (1989). Neuropsychological characteristics of normal aging. *Developmental Neuropsychology*, 5, 307-320.
- Arnett, P.A. (2007). Evaluación neuropsicológica en la esclerosis múltiple. *Revista de Neurología*, 44 (3), 166-172.
- Ashendorf, L., Jefferson, A. L., O'Connor, M.K., Chaisson, C., Green, R.C. y Stern, R.A. (2008). Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23, 129-137.
- Attix, D.K., Story, T.J., Chelune, G.J., Ball, J.D., Stutts, M.L., Hart, R.P. et al. (2009). The prediction of change: normative neuropsychological trajectories. *The Clinical Neuropsychologist*, 23, 21-38.
- Barbizet, J. y Cany, E. (1968) Clinical and psychometrical study of a patient with memory disturbances. *International Journal of Neurology* 7, 44 - 54.
- Basso, M.R. y Lowery, N. (2004). Global-local visual biases correspond with visual-spatial orientation. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26, 24-30.
- Basso, M.R., Beason-Hazen, S., Lynn, J., Rammohan, K. y Bornstein, R.A. (1996). Screening for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 53, 980-984.
- Beatty, W.W., Paul, R.H., Wilbanks, S.L., Hames, K.A., Blanco, C.R. y Goodkin, D.E. (1995). Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI). *Neurology*, 45, 718-723.
- Beck, A.T., Steer, R.A. y Brown, G.K. (2011). *Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II)*. Pearson Educación S.A.
- Benedict, R.H.B., Fischer, J.S., Archibald, C.J., Arnett, P.A., Beatty, W.W., Bobholz, J. et al. (2002). Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *The Clinical Neuropsychologist*, 16, 381-397.
- Benedict, R.H.B., Munschauer, F., Linn, R., Miller, C., Murphy, E., Foley, F. y Jacobs, L. (2003). Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Multiple Sclerosis*, 9, 95-101.

- Benito-León, J., Morales, J.M. y Rivera-Navarro, J. (2002). Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. *European Journal of Neurology*, 9, 497-502.
- Benton, A., Hannay, H.J. y Varney, N.R. (1975). Visual perception of line direction in patients with unilateral brain disease. *Neurology*, 25, 907-910.
- Benton, A.L. (1971). *Introducción a la Neuropsicología*. Barcelona: Ed. Fontanella.
- Benton, A.L., Silvan, A., Hamsher, K., Varney, N. y Spreen, O. (1994). *Contributions to neuropsychological assessment*. New York, NY: Oxford University Press.
- Bermejo Velasco, P.E., Blasco Quílez, M.R., Sánchez López, A. J. y García Merino, A. (2011). Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. Concepto, clasificación y epidemiología. *Medicine 10* (75), 5065-68.
- Bever, C.T., Grattan, L., Panitch, H.S. y Johnson, K.P. (1995). The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests for Multiple Sclerosis: a preliminary serial study. *Multiple Sclerosis*, 1, 165-169.
- Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertrán-Serra, I., Hernández, G. et al. (2001). Clinical validity of the "mini-mental state" for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*, 39, 1150-1157.
- Bobholz, J.A., Rao, S.M., Lobeck, L., Elsingher, C., Gleason, A., Kanz, J. et al. (2006). fMRI study of episodic memory in relapsing-remitting MS: correlation with T2 lesion volume. *Neurology*, 67, 1640-1645.
- Bohm, P., Peña-Casanova, J., Aguilar, M., Hernández, G., Sol, J.M. y Blesa, R. (1998) Clinical validity and utility of the interview for deterioration of daily living in dementia for spanish-speaking communities NORMACODEM group. *International Psychogeriatric*, 10 (3), 261-270.
- Boller, F., Traikov, L., Dao-Castellana, M., Fontaine-Dabernard, A., Zilbovicius, M., Rancurel, G., et al. (1995). Cognitive functioning in diffuse pathology. Role of prefrontal and limbic structures. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769(1), 23-40.
- Boone, K.B., Lesser, I. M., Hill-Gutierrez, E., Berman, N.G. y D'Elia, L.F. (1993). Rey-osterrieth complex figure performance in healthy, older adults: Relationship to age, education, sex, and IQ. *Clinical Neuropsychologist*, 7, 22-28.
- Boringa, J.B., Lazeron, R.H., Reuling, I.E., Adèr, H. J., Pfenning, L., Lindeboom, J. et al. (2001). The brief

- repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Multiple Sclerosis*, 7, 263-267.
- Boringa, J.B., Lazeron, R.H., Reuling, I.E., Adèr, H.J., Pfenning, L., Lindboom, J., et al. (2001). The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Multiple Sclerosis Journal*, 7, 263-7.
- Bryan, J. y Luszcz, M.A. (2000). Measurement of executive function: considerations for detecting adult age differences. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 40-55.
- Buriel, Y., Gramunt, N., Bohm, P., Rodes, E. y Peña-Casanova, J. (2004). Verbal fluency: preliminary normative data in a Spanish sample of young adults (20-49 years of age). *Neurología*, 19, 153-159.
- Buschke, H. (1973). Selective reminding for analysis of memory and learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 12, 543-550.
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6, 433-440.
- Buschke, H. y Fuld, P.A. (1974) Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology* 24, 1019 - 1025.
- Buschke, H., Kuslansky, G., Katz, M., Stewart, W.F., Sliwinski, M. J., Eckholdt, H.M. et al. (1999). Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology*, 52, 231-238.
- Caffarra, P., Vezzadini, G., Dieci, F., Zonato, F. y Venneri, A. (2002). Rey-Osterrieth complex figure: normative values in an Italian population sample. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 22, 443-447.
- Calvo, L., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rognoni, T. et al. (2013). Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for the Visual Object and Space Perception Battery and Judgment of Line Orientation tests. *Neurología*, 28, 153-159.
- Campbell, J., Rashid, W., Cercignani, M. y Langdon, D. (2017). Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgraduate Medical Journal*, 93, 143-147.
- Campo, P. y Morales, M. (2004). Normative data and reliability for a Spa-

- nish version of the verbal Selective Reminding Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 421-435.
- Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rognoni, T., Calvo, L. et al. (2013). Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for verbal fluency tests. *Neurología*, 28, 33-40.
- Castro-Caldas, A., Petersson, K.M., Reis, A., Stone-Lander, S., y Ingvar, M. (1998). The illiterate brain. Learning to read and write during childhood influences the functional organization of the adult brain. *Brain*, 121, 1053-1063.
- Cavone, L., y Chiarugi, A. (2012). Targeting Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 as a Promising Approach for Immunomodulation in Multiple Sclerosis? *Trends in Molecular Medicine*, 18 (2), 92-100.
- Cerezo-García, M., Martín-Plasencia, P. y Aladro-Benito, Y. (2015). Alteration profile of executive functions in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 131, 313-320.
- Chiaravalloti, N.D. y DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7, 1139-1151.
- Cimino, C.R. (2000). Principles of neuropsychological interpretation. *Clinician's guide to neuropsychological assessment*. (2a ed.). London: Lawrence Erlbaum Associates.
- Cohen, R.A. (1993). *The neuropsychology of attention*. New York: Plenum Press.
- Cohn, N.B., Dustman, R.E. y Bradford, D.C. (1984). Age-related decrements in Stroop Color Test performance. *Journal of Clinical Psychology*, 40, 1244-1250.
- Compston, A., y Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet*; 372 (9648):1502-1517.
- Confavreux, C. y Vukusic, S. (2008). The clinical epidemiology of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clinics of North America*, 18 (4), 589-622.
- Crawford, J., Wright, R. y Bate, A. (1995). Verbal, figural and ideational fluency in CHI. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1, 321.
- Crowe, S.F. (1998). The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *Journal of Clinical Psychology*, 54, 585-91.
- Culbertson, W. y Zillmer, E. (2001). *Tower of London-Drexel University. TOLDX*. North Tonawanda, NY: Multihealth Systems.

- De Castro, P., Aranguren, A., Arteché, E. y Otano, M. (2002). Cognitive deterioration in multiple sclerosis. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 25, 167-178.
- De Renzi, E. y Faglioni, P. (1978). Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 14, 41-49.
- del Pino, R., Peña, J., Ibarretxe-Bilbao, N., Schretlen, D.J. y Ojeda, N. (2015). Taylor Complex Figure test administration and correction according to a normalization and standardization process in Spanish population. *Revista de Neurología*, 61, 395-404.
- del Pino, R., Peña, J., Schretlen, D.J., Ibarretxe-Bilbao, N. y Ojeda, N. (2015). Multisite study for norming and standardizing neuropsychological instruments in healthy people for Spanish population: methods and characteristics of Normacog project. *Revista de Neurología*, 61, 57-65.
- del Ser Quijano, T., García de Yébenes, M.J., Sánchez Sánchez, F., Frades Payo, B., Rodríguez Laso, A., Bartolomé Martínez, M.P. et al. (2004). Cognitive assessment in the elderly. Normative data of a Spanish population sample older than 70 years. *Medicina Clínica*, 122, 727-740.
- DeLuca, G.C. Yates, R.L., Beale, H. y Morrow, S.A. (2015). Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical, radiologic and pathologic insights. *Brain Pathology*, 25, 79-98.
- DeLuca, J., Barbieri-Berger, S. y Johnson, S. (1994) The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 183-189.
- DeLuca, J., Leavitt, V.M., Chiaravalloti, N. y Wylie, G. (2013). Memory impairment in multiple sclerosis is due to a core deficit in initial learning. *Journal of Neurology*, 260, 2491-2496.
- Demsky, Y., Carone, D. A., Burns, W.J. y Sellers, A. (2000). Assessment of visual-motor coordination in 6- to 11-yr.-olds. *Perceptual and Motor Skills*, 91, 311-321.
- Dent, A. y Lincoln, N. B. (2000). Screening for memory problems in multiple sclerosis. *The British Journal of Clinical Psychology*, 39, 311-315.
- Der Horst, L.V. (1934). Constructive Apraxia. Psychological views on the conception of space. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 80 (6), 645-650.
- Donolato, E., Giofrè, D. y Mammarella, I.C. (2017). Differences in Verbal and Visuospatial Forward and Backward Order Recall: A Review

- of the Literature. *Frontiers in Psychology*, 8, 663.
- Dronkers, N.F., Pinker, S. y Damasio, A. (2000). Principios de neurociencia (4ª ed). Madrid: McGraw-Hill
- Dujardin, K., Sockeel, P., Cabaret, M., De Sèze, J. y Vermersch, P. (2004). BCcogSEP: a French test battery evaluating cognitive functions in multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, 160, 51-62.
- Ellis, A.W., y Young A.W. (1992). *Neuropsicología cognitiva humana*. Barcelona: Masson.
- Farmer, A. (1990). Performance of normal males on the Boston naming test and the word test. *Aphasiology*, 4, 293-296.
- Fastenau, P.S., Denburg, N.L. y Mauer, B.A. (1998). Parallel short forms for the Boston Naming Test: psychometric properties and norms for older adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20, 828-834.
- Feinstein, A., Magalhaes, S., Richard, J.F., Audet, B. y Moore, C. (2014). The link between multiple sclerosis and depression. *Nature Reviews. Neurology*, 10, 507-517.
- Fernández de Larrainoa, P.P., Martín, M. y Bulbena, A. (2001). *Medición clínica de la demencia. Una guía de recursos*. Bilbao: Instituto de investigaciones psiquiátricas.
- Fernández-Blázquez, M.A., Ruiz-Sánchez de León, J.M., López-Pina, J.A., Llanero-Luque, M., Montenegro-Peña, M., y Montejo-Carrasco, P. (2012). Nueva versión reducida del test de denominación de Boston para mayores de años: Aproximación desde la teoría de respuesta al ítem. *Neurología*, 55 (7), 399- 407.
- Fernández, A., de Santiago, L., Blanco, R., Pérez-Rico, C., Rodríguez-Ascariz, J.M., Barea, R., et al. (2015). Filtering multifocal VEP signals using Prony's method. *Computers in Biology and Medicine*, 56, 13-19
- Fischer, M., Kunkel, A., Bublak, P., Faiss, J.H., Hoffmann, F., Sailer, M. et al. (2014). How reliable is the classification of cognitive impairment across different criteria in early and late stages of multiple sclerosis? *Journal of the Neurological Sciences*, 343, 91-99.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E. y McHugh, P.R. (1975). «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Franklin, G.M., Heaton, R.K., Nelson, L.M., Filley, C.M. y Seibert, C. (1988). Correlation of neuropsychological and MRI findings in chronic/

- progressive multiple sclerosis. *Neurology*, 38, 1826-1829.
- Gilmore, G.C., Royer, F.L. y Gruhn, J. J. (1983). Age differences in symbol-digit substitution task performance. *Journal of Clinical Psychology*, 39, 114-124.
- Giovagnoli, A.R., Del Pesce, M., Mascheroni, S., Simoncelli, M., Laiacona, M. y Capitani, E. (1996). Trail making test: normative values from 287 normal adult controls. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 17, 305-309.
- Giovannoni, G. (2017). The Neurodegenerative Prodrome in Multiple Sclerosis. *The Lancet Neurology*, 16 (6), 413-14.
- Gladsjo, J.A., Schuman, C.C., Evans, J. D., Peavy, G.M., Miller, S.W. y Heaton, R.K. (1999). Norms for letter and category fluency: demographic corrections for age, education, and ethnicity. *Assessment*, 6, 147-178.
- Glanz, B.I., Holland, C.M., Gauthier, S.A., Amunwa, E.L., Liptak, Z., Houtchens, M.K. et al. (2007). Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 13, 1004-1010.
- Golden, C. (1978). *Stroop Color and Word Test*. Chicago (USA): Stoelting Company.
- Goldstein, E.B. (1994). *Psychology*. Pacific Grove, CA:Brooks/Cole.
- Goodale, M.A. y Milner, A.D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosciences*, 15(1), 20-25.
- Goodglass, H. (1980). Disorders of naming following brain injury. *American Scientist*, 68, 647-655.
- Gramunt-Fombuena, N. (2008). *Normalización y validación de un test de memoria en envejecimiento normal, deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer* (Tesis doctoral). Universitat Ramon Llull, Psicologia.
- Grant, I. y Adams, K. (2009). *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric and neuromedical disorders* (3ª ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Gronwall, D.M. (1977). Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44, 367-373.
- Gutbrod, K., Mager, B., Meier, E. y Cohen, R. (1985). Cognitive processing of tokens and their description in aphasia. *Brain and Language*, 25, 37-51.
- Haase, C.G., Tinnefeld, M., Lienemann, M., Ganz, R.E. y Faustmann, P.M. (2003). Depression and cognitive impairment in disability-free early

- multiple sclerosis. *Behaviour Neurology*, 14, 39-45.
- Hansen, S., Muenssinger, J., Kronhofmann, S., Lautenbacher, S., Oschmann, P. y Keune, P. M. (2015). Cognitive screening tools in multiple sclerosis revisited: sensitivity and specificity of a short version of Rao's Brief Repeatable Battery. *BMC Neurology*, 15, 246.
- Heaton, R., Taylor, M. y Manly, J. (2003). Demographic effects and use of demographically corrected norms with the WAIS-III and WMS-III. In *Clinical interpretation of the WAIS-III and WMS-III*. San Diego, CA: Academic Press.
- Heaton, R.K., Walden M., Taylor, M.J., y Grant, I. (2004). *Norms for an expanded Halstead-Reitan Battery: demographically adjusted neuropsychological norms for African American and Caucasian adults*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources Inc.
- Henry, J.D. y Beatty, W.W. (2006). Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 44, 1166-1174.
- Herrera-Guzmán, I., Peña-Casanova, J., Lara, J.P., Gudayol-Ferré, E. y Böhm, P. (2004). Influence of age, sex, and education on the Visual Object and Space Perception Battery (VOSP) in a healthy normal elderly population. *The Clinical Neuropsychologist*, 18, 385-394.
- Hester, R.L., Kinsella, G.J. y Ong, B. (2004). Effect of age on forward and backward span tasks. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 10, 475-481.
- Hickman, S.E., Howieson, D.B., Dame, A., Sexton, G. y Kaye, J. (2000). Longitudinal analysis of the effects of the aging process on neuropsychological test performance in the healthy young-old and oldest-old. *Developmental Neuropsychology*, 17 (3), 323-337.
- Hsieh, S.L. y Tori, C.D. (2007). Normative data on cross-cultural neuropsychological tests obtained from Mandarin-speaking adults across the life span. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22, 283-296.
- Ivnik, R.J., Malec, J.F., Smith, G.E., Tangalos, E.G. y Petersen, R.C. (1996). Neuropsychological tests' norms above age 55: COWAT, BNT, MAE token, WRAT-R reading, AMNART, STROOP, TMT, and JLO. *The Clinical Neuropsychologist*, 10, 262-278.
- Ivnik, R.J., Malec, J.F., Smith, G.E., Tangalos, E.G., Petersen, R.C., Kokmen, E. et al. (1992). Mayo's older americans normative studies: WAIS-R norms for ages 56 to 97. *Clinical Neuropsychologist*, 6, 1-30.

- Ivnik, R.J., Smith, G.E., Lucas, J.A., Tangalos, E.G., Kokmen, E. y Petersen, R.C. (1997). Free and cued selective reminding test: MOANS norms. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 676-691.
- Jorm, A.F., Anstey, K.J., Christensen, H. y Rodgers, B. (2004). Gender differences in cognitive abilities: The mediating role of health state and health habits. *Intelligence*, 32, 7-23.
- Kalb, R., Feinstein, A., Rohrig, A., Sankary, L. y Willis, A. (2019). Depression and Suicidality in Multiple Sclerosis: Red Flags, Management Strategies, and Ethical Considerations. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 28, 19 (10).
- Kaplan, E., Fein, D., Morris, R. y Delis, D. (1991). *WAIS-R as a neuropsychological instrument*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Kaplan, E., Goodglass, H. y Weintraub, S. (2001). *The Boston Naming Test*. (2nd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams y Wilkins.
- Kavé, G. (2005). Phonemic fluency, semantic fluency, and difference scores: normative data for adult Hebrew speakers. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27, 690-699.
- Kessels, R.P., van den Berg, E., Ruis, C. y Brands, A.M. (2008). The backward span of the Corsi Block-Tapping Task and its association with the WAIS-III Digit Span. *Assessment*, 15, 426-434.
- Klonoff, H., Clark, C., Oger, J., Paty, D. y Lid, D. (1991). Neuropsychological performance in patients with mild multiple sclerosis. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 179, 127-131.
- Koo, T.K. y Li, M.Y. (2016). A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of Chiropractic Medicine*, 15, 155-163.
- Kottner, J., Audigé, L., Brorson, S., Donner, A., Gajewski, B.J, Hróbjartsson, A., et al. (2011). Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64, 96-106.
- Koziol, L. F. (2014). *The Myth of Executive Functioning*. New York: Springer.
- Koziol, L.F. y Budding, D.E. (2009). *Subcortical Structures and Cognition*. New York: Springer.
- Krikorian, R., Bartok, J. y Gay, N. (1994). Tower of London procedure: a standard method and developmental data. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 840-850.
- Krupp, L.B., LaRocca, N.G., Muir-Nash, J. y Steinberg, A.D. (1989). The fa-

- tigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, 46, 1121-1123.
- Kumar, N. y Priyadarshi, B. (2013). Differential Effect of Aging on Verbal and Visuo-Spatial Working Memory. *Aging and Disease*, 4, 170-177.
- Kurtzke, J.F. (1977). Geography in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 215 (1), 1-26.
- Labos, E., Trojanowski, S. y Ruiz, C. (2018). Prueba de recuerdo libre/facilitado con recuerdo inmediato. Versión Verbal de la FCSRT-IR. Adaptación y Normas en lengua española. *Revista Neurológica Argentina*, 33, 50-66.
- Ladera, V., Perea, M.V., García, R., Prieto, G. y Delgado, A.R. (2019). The 5 Objects Test: Normative data from a Spanish community sample. *NeuroRehabilitation*, 44, 451-456.
- Langdon, D.W., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S. et al. (2012). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis*, 18, 891-898.
- Larrabee, G.J. y Kane, R.L. (1986). Reversed digit repetition involves visual and verbal processes. *International Journal of Neuroscience*, 30, 11-5.
- Lashley, K.S. (1929). Brain mechanisms and intelligence. Chicago: University of Chicago Press.
- Lecours, A.R. y Joannette, Y. (1991). Prefacio. A J. Peña-Casanova. *Normalidad, Semiología y Patología Neuropsicológicas*. Barcelona: Masson.
- Lengenfelder, J., Bryant, D., Diamond, B.J., Kalmar, J.H., Moore, N.B. y DeLuca, J. (2006). Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 229-238.
- Levin, H.S. (1994). A guide to clinical neuropsychological testing. *Archives of Neurology*, 51, 854-859.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., Bigler, E.D., Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5ª ed). New York: Oxford University Press.
- Loonstra, A.S., Tarlow, A.R. y Sellers, A.H. (2001). COWAT metanorms across age, education, and gender. *Applied Neuropsychology*, 8, 161-166.
- López-Villalobos, J.A., Serrano-Pintado, I., Andrés-De Llano, J.M., Sánchez-Mateos, J.D., Alberola-López, S. y Sánchez-Azón, M.I. (2010). Usefulness of the Stroop test in attention deficit hyperactivity disorder. *Revista de Neurología*, 50, 333-340.

- Lublin, F.D., Reingold, S.C. y Cohen, J.A. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*, 83 (3):278-286.
- Lucas, J.A., Ivnik, R.J., Smith, G.E., Ferman, T.J., Willis, F.B., Petersen, R.C. et al. (2005). Mayo's Older African Americans Normative Studies: norms for Boston Naming Test, Controlled Oral Word Association, Category Fluency, Animal Naming, Token Test, WRAT-3 Reading, Trail Making Test, Stroop Test, and Judgment of Line Orientation. *The Clinical Neuropsychologist*, 19, 243-269.
- Machulda, M.M., Ivnik, R.J., Smith, G.E., Ferman, T.J., Boeve, B.F., Knopman, D. et al. (2007). Mayo's Older Americans Normative Studies: Visual Form Discrimination and copy trial of the Rey-Osterrieth Complex Figure. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29, 377-384.
- Magyari, M, Sorensen, P.S. (2019). The changing course of multiple sclerosis rising incidence, change in geographic distribution, disease course, and prognosis. *Current Opinion in Neurology*, 32, 320-326.
- Mayer, D. (2004). *Essential evidence-based medicine*. Cambridge: University Press.
- McCarthy, M., Beaumont, J.G., Thompson, R. y Peacock, S. (2005). Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20, 705-718.
- Meyers, J. y Meyers, K. (1995). Rey complex figure and recognition trial: Professional manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Miller, D. y Halpern, D. (2014). The new science of cognitive sex differences. *Trends in Cognitive Sciences*, 8 (1), 37-45.
- Miller, D., Weinschenker, B.G., Filippi, M., Banwell, B.L., Cohen, J.A., Freedman, M.S., et al. (2008). Differential Diagnosis of Suspected Multiple Sclerosis: A Consensus Approach. *Multiple Sclerosis* 14 (9),1157-74
- Minden, S.L. y Schiffer, R.B. (1990). Affective disorders in multiple sclerosis: review and recommendations for clinical research. *Archives of Neurology*, 47, 98-104.
- Minden, S.L., Feinstein, A., Kalb, R.C., Miller, D., Mohr, D.C., Patten, S.B., et al. (2014). Evidence-based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 82 (2), 174-81.

- Mishkin, M., Ungerleider, L.G. y Macko, K.A. (1983). Object vision and spatial vision: Two cortical pathways. *Trends in Neurosciences*, 6 (10), 414-417.
- Mitrushina, M., Boone, K., Razani, J. y D'Elia, L. (2005). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment* (2ª ed). New York, NY: Oxford University Press.
- Moccia, M., Lanzillo, R., Palladino, R., Chang, K. C.M., Costabile, T., Russo, C. et al. (2016). Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Multiple Sclerosis*, 22, 659-667.
- Moering, R.G., Schinka, J.A., Mortimer, J.A. y Graves, A.B. (2004). Normative data for elderly African Americans for the Stroop Color and Word Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 61-71.
- Mrabet, S., Ben Ali, N., Kchaou, M. y Belal, S. (2014). Depression in multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, 170, 700-702.
- Neil, V. (2000). *Cross-cultural neuropsychological assessment, Theory and practice*. Mahwah, NY: Lawrence Erlbaum.
- Neils, J., Baris, J.M., Carter, C., Dell'aira, A.L., Nordloh, S.J., Weiler, E. et al. (1995). Effects of age, education, and living environment on Boston Naming Test performance. *Journal of Speech and Hearing Research*, 38, 1143-1149.
- Nunnari, D., De Cola, M.C., D'Aleo, G., Rifici, C., Russo, M., Sessa, E. et al. (2015). Impact of depression, fatigue, and global measure of cortical volume on cognitive impairment in multiple sclerosis. *BioMed Research International*, 519785.
- Olabarrieta-Landa, L., Rivera, D., Galarza-del-Angel, J., Garza, M.T., Saracho, C.P., Rodríguez, W., et al. (2015a). Verbal fluency tests: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*, 37, 515-61
- Olabarrieta-Landa, L., Rivera, D., Morlett-Paredes, A., Jaimes-Bautista, A., Garza, M.T., Galarza-del-Angel, J., et al. (2015b). Standard form of the Boston Naming Test: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*, 37, 501-13.
- Olazaran, J., Jacobs, D.M. y Stern, Y. (1996). Comparative study of visual and verbal short-term memory in English and Spanish speakers: testing a linguistic hypothesis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2, 105—10.
- Olivares, T., Nieto, A., Sánchez, M.P., Wollmann, T., Hernández, M.A. y Barroso, J. (2005). Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting

- multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11, 191-197.
- Osterrieth, P. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et la mémoire. *Archives de Psychologie*, 30, 206-356.
- Ostrosky-Solis, F., Ardila, A., Rosselli, M., López-Arango, G. y Uriel-Mendoza, V. (1998). Neuropsychological test performance in illiterate subjects. *Archives of clinical neuropsychology*, 13, 645-660.
- Paivio, A. (1986). *Mental representations: A dual coding approach*. New York: Oxford University Press.
- Palomo, R., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rognoni, T. et al. (2013). Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure (copy and memory) and Free and Cued Selective Reminding Test. *Neurología*, 28, 226-235.
- Park, D.C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N.S., Smith, A.D. y Smith, P.K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and Aging*, 17, 299-320.
- Partington, J. y Leiter, R. (1949). Leiter R. Partington's pathways test. *The Psychological Service Center Bulletin*, 1, 19-20.
- Pawlowski, J., De Mattos-Pimenta, M.A. y Ruschel-Bandeira, D. (2013). Fiabilidad del instrumento de evaluación neuropsicológica Breve Neupsilin. *Avances en Psicología Latinoamericana*, 31 (1), 62-70.
- Penner, I.K. (2017). Cognition in multiple sclerosis. *Neurodegenerative disease management*, 7 (6), 19-21.
- Peña-Casanova, J. (1991). *Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas*. Programa integrado de exploración neuropsicológica Test Barcelona. Barcelona: Masson.
- Peña-Casanova, J. (2005). Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. En *Test Barcelona Revisado*. Barcelona: Masson.
- Peña-Casanova, J. (2019). *Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Test Barcelona-2. Teoría e interpretación. Normalidad Semiología y Patología Neuropsicológicas*. Barcelona: Test Barcelona Services.
- Peña-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gómez-Ansón, B., Oliva, R. et al. (2009a). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): methods and sample characteristics. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 307-319.

- Peña-Casanova, J., Casals-Coll, M., Quintana, M., Sánchez-Benavides, G., Rognoni, T., Calvo, L. et al. (2012). Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults Project): methods and characteristics of the sample. *Neurología*, 27, 253-260.
- Peña-Casanova, J., Gramunt-Fombuena, N., Quiñones-Ubeda, S., Sánchez-Benavides, G., Aguilar, M., Badenes, D. et al. (2009b). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Rey-Osterrieth complex figure (copy and memory), and free and cued selective reminding test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 371-393.
- Peña-Casanova, J., Monllau, A. y Gramunt-Fombuena, N. (2007). La psicometría de las demencias a debate. *Neurología*, 22, 301-311.
- Peña-Casanova, J., Quintana-Aparicio, M., Quiñones-Ubeda, S., Aguilar, M., Molinuevo, J.L., Serradell, M. et al. (2009c). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the visual object and space perception battery-abbreviated, and judgment of line orientation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 355-370.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Aguilar, M., Casas, L., Molinuevo, J.L. et al. (2009d). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for Boston naming test and token test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 343-354.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Molinuevo, J.L. et al. (2009e). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Stroop color-word interference test and the Tower of London-Drexel. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 413-429.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D. et al. (2009f). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 395-411.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J.L. et al. (2009g). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 321-341.
- Peretti, P.O. (1971). Effects of non-competitive, competitive instructions, and sex on performance in

- a color-word interference task. *The Journal of Psychology*, 79, 67-70.
- Periáñez, J.A., Ríos-Lago, M., Rodríguez-Sánchez, J.M., Adrover-Roig, D., Sánchez-Cubillo, I., Crespo-Facorro, B. et al. (2007). Trail Making Test in traumatic brain injury, schizophrenia, and normal ageing: sample comparisons and normative data. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22, 433-447.
- Piovesana, A. y Senior, G. (2016). How small is big: sample size and skewness. *Assessment*, 25, 793-800.
- Polit, D.F. y Beck, C.T. (2011). *Fundamentos de pesquisa em enfermagem: métodos, avaliação e utilização*. 7 ed. Porto Alegre: Artmed.
- Polman, C.H., Reingold, S.C, Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J.A., Filippi, M., et al. (2011). Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Annals of Neurology*, 69 (2), 292-302.
- Polman, C.H., Reingold, S.C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J.A., Filippi, M. et al. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69, 292-302.
- Pontón, M. O., Satz, P., Herrera, L., Ortiz, F., Urrutia, C.P. young, R. et al. (1996). Normative data stratified by age and education for the Neuropsychological Screening Battery for Hispanics (NeSBHIS): Initial report. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 2, 96-104.
- Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Lucice, A., Pina, D.D., Malentacchi, G.M. et al. (2010). Reliability, practice effects, and change indices for Rao's Brief Repeatable Battery. *Multiple Sclerosis*, 16, 611-617.
- Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Siracusa, G., Sorbi, S. y Amato, M.P. (2009). A short version of Rao's Brief Repeatable Battery as a screening tool for cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 23, 268-275.
- Potagas, C., Giogkaraki, E., Koutsis, G., Mandellos, D., Tsirempolou, E., Sfagos, C. et al. (2008). Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *Journal of the Neurological Sciences*, 267, 100-106.
- Quiñones-Ubeda, S., Peña-Casanova, J., Böhm, P., Gramunt-Fombuena, N. y Comas, L. (2004). Preliminary normative data for the second edition of the Boston Naming Test for young Spanish adults. *Neurología*, 19, 248-253.
- Raggi, A., Covelli, V., Schiavolin, S., Scartati, C., Leonardi, M. y Willems, M. (2016). Work-related problems in multiple sclerosis: a literature

- review on its associates and determinants. *Disability and Rehabilitation*, 38 (10), 936-44.
- Ramier, A.M. y Hécaen, H. (1970). Respective rôles of frontal lesions and lesion lateralization in «verbal fluency» deficiencies. *Revue Neurologique*, 123, 17-22.
- Randolph, C., Lansing, A.E., Ivnik, R.J., Cullum, C.M. y Hermann, B.P. (1999). Determinants of confrontation naming performance. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 14, 489-496.
- Rao, S. (1990). *A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis*. New York, USA: National Multiple Sclerosis Society.
- Rao, S.M. (1986). Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8 (5), 503-542.
- Rao, S.M. (1995). Neuropsychology of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 8 (3), 216-220.
- Rao, S.M., Leo, G.J., Bernardin, L. y Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41, 685-691.
- Rasmusson, X., Zonderman, A., Kawas, C. y Resnick, S. (1998). Effects of Age and Dementia on the Trail Making Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 12, 169-178.
- Reitan, R. y Wolfson, D. (1949). In *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery. Theory and clinical interpretation* (2ª ed) Tucson: Neuropsychology Press.
- Reitan, R. y Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. Theory and clinical interpretation*. Tucson: Neuropsychology Press.
- Reitan, R. y Wolfson, D. (1986). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery and aging*. New York: Haworth Press.
- Reitan, R.M. y Wolfson, D. (1993). *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery. Theory and clinical interpretation* (2ª ed). Tucson, Ariz: Neuropsychology press.
- Reitan, R.M. y Wolfson, D. (1995). Influence of age an education on neuropsychological test results. *The Clinical Neuropsychologist*, 9, 151-158.
- Retzlaff, P.D. y Giertini, M. (2000). Neuropsychometric issues and problems. A.R.D. Vanderploeg *Clinician's guide to neuropsychological assessment* (2ª ed) London: Lawrence Erlbaum.
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie trau-

- matique. *Archives de Psychologie*, 28, 286-340.
- Rietberg, M.B. y Wegen, E.E. (2019). Clinimetrics: The Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis. *Journal of Physiotherapy*, 30, 170-181.
- Riley, C.S. y Tullman, M.J. (2010). Multiple Sclerosis. En Rowland, L. and Pedley, T. *Meritt's Neurology*. Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins, p: 903-918.
- Rivera, D., Olabarrieta-Landa, L., Van der Elst, W., González, I., Rodríguez-Agudelo, Y., Aguayo-Arelis A. et al. (2019). Normative data for verbal fluency in healthy Latin American adults: Letter M, and fruits and occupations categories. *Neuropsychology*, 33, 287-300.
- Rivera, D., Perrin, P.B., Morlett-Paredes, A., Galarza-del-Angel, J., Martínez, C., Garza, M.T. et al. (2015a). Rey-Osterrieth Complex Figure – copy and immediate recall: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*, 37, 677-698.
- Rivera, D., Perrin, P.B., Stevens, L.F., Garza, M.T., Weil, C., Saracho, C.P., et al., (2015b). Stroop Color-Word Interference Test: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*, 37, 591-624.
- Rodríguez-Aranda, C. y Sundet, K. (2006). The frontal hypothesis of cognitive aging: factor structure and age effects on four frontal tests among healthy individuals. *The Journal of Genetic Psychology*, 167, 269-287.
- Rognoni, T., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Calvo, L. et al. (2013). Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for Stroop Color-Word Interference and Tower of London-Drexel University tests. *Neurología*, 28, 73-80.
- Rosen, W.G., Terry, R.D., Fuld, P.A., Katzman, R. y Peck, A. (1980). Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Annals of Neurology*, 7, 486-488.
- Ross, T.P., Lichtenberg, P.A. y Christensen, B.K. (1995). Normative data on the boston naming test for elderly adults in a demographically diverse medical sample. *The Clinical Neuropsychologist*, 9, 321-325.
- Ruet, A., Deloire, M., Charré-Morin, J., Hamel, D. y Brochet, B. (2013). Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology*, 80, 1501-1508.
- Ruggieri, R.M., Palermo, R., Vitello, G., Gennuso, M., Settiani, N. y Picco-

- li, F. (2003). Cognitive impairment in patients suffering from relapsing-remitting multiple sclerosis with EDSS \leq 3.5. *Acta Neurologica Scandinavica*, 108, 323-326.
- Santiago-Rolanía, O., Guàrdia-Olmos, J. y Arbizu Urdiain, T. (2006). Neuropsicología de los pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente con discapacidad leve. *Psicothema*, 18 (1), 84-87.
- Sarno, M.T., Buonaguro, A. y Levita, E. (1985). Gender and recovery from aphasia after stroke. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 173, 605-609.
- Scherer, P., Baum, K., Bauer, H., Göhler, H. y Miltenburger, C. (2004). Normalization of the Brief Repeatable Battery of Neuro- psychological tests (BRB-N) for German-speaking regions. Application in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients. *Nervenarzt*, 75, 984-90.
- Schulz, D., Kopp, B., Kunkel, A. y Faiss, J.H. (2006). Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253, 1002-1010.
- Seo, E.H., Lee, D. Y., Choo, I.H., Kim, S.G., Kim, K.W. youn, J.C. et al. (2008). Normative study of the Stroop Color and Word Test in an educationally diverse elderly population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23, 1020-1027.
- Sepulcre, J., Vanotti, S., Hernández, R., Sandoval, G., Cáceres, F., Garcea, O. et al. (2006). Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Multiple Sclerosis*, 12, 187-195.
- Sepulcre, J., Vanotti, S., Hernández, R., Sandoval, G., Cáceres, F., Garcea, O., y Villoslada, P. (2006). Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery- Neuropsychology test. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 12 (2), 187-195.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 289, 199-209.
- Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Sherman, E.M.S., Brooks, B.L., Iverson, G.L., Slick, D.J. y Strauss, E. (2011). *Reliability and Validity in Neuropsychology*. En: Schoenberg, M. y Scott, J. (ed) *The Little Black Book of Neuropsychology*. Springer, Boston, MA. Simone, I.L., Carrara, D., Tortorella, C., Ceccarelli, A. y Livrea, P. (2000). Early onset multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 21, S861-863.
- Smirni, D., Smirni, P., Martino, G., Cipolotti, L., Oliveri M. y Turriziani,

- P. (2018). Standardization and validation of a parallel form of the verbal and non-verbal recognition memory test in an Italian population sample. *Journal of Neurological Sciences*, 39, 1391-1399.
- Smith, A. (1973). *Digit Modalities Test Manual*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Smith, A. (1982). *Symbol Digits Modalities Test*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Smith, A. (1991) *Symbol digit modalities test*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Snow, P. y Ponsford, J. (1995). *Traumatic brain injury: rehabilitation for everyday adaptative living*. East Sussex: Lawrence Erlbaum Associates.
- Sohlberg, M. y Mateer, C.A. (1989). *Introduction to cognitive rehabilitation: Theory and practice*. New York: The Guilford Press.
- Sospedra, M. y Roland, M. (2016). Immunology of Multiple Sclerosis. *Seminars in Neurology* 36 (2), 115–27.
- Souza, A.C., Alexandre, M.C. y Guirardello, E.B. (2017). Psychometric properties in instruments evaluation of reliability and validity. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 26, 649-659.
- Spitz, H.H. (1972). Note on immediate memory for digits: invariance over the years. *Psychological Bulletin*, 78,183—5.
- Squire, L.R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82(3), 171-177.
- Steinberg, B.A., Bieliauskas, L.A., Smith, G.E. y Ivnik, R.J. (2005a). Mayo's Older Americans Normative Studies: Age- and IQ-Adjusted Norms for the Trail-Making Test, the Stroop Test, and MAE Controlled Oral Word Association Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 19, 329-377.
- Steinberg, B.A., Bieliauskas, L.A., Smith, G.E., Langellotti, C. y Ivnik, R.J. (2005b). Mayo's Older Americans Normative Studies: Age- and IQ-Adjusted Norms for the Boston Naming Test, the MAE Token Test, and the Judgment of Line Orientation Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 19, 280-328.
- Strauss, E., Sherman, E. y Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary* (3rd ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Stroop, J. (1992). Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. *Journal*

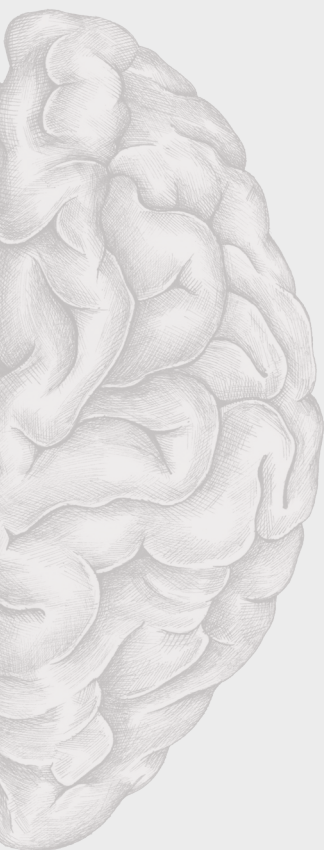
- of *Experimental Psychology: General*, 121, 15-23.
- Stuss, D.T. y Levine, B. (2002). Adult clinical neuropsychology: Lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology*, 53(1), 401-433.
- Sullivan, J.R., Riccio, C.A. y Castillo, C.L. (2009). Concurrent validity of the tower tasks as measures of executive function in adults: a meta-analysis. *Applied Neuropsychology*, 16, 62-75.
- Tamayo, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rognoni, T., et al. (2012). Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults Project): norms for the verbal span, visuospatial span, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test and Symbol Digit Modalities Test. *Neurología*, 27, 319-329.
- Teng, E.L. y Manly, J.J. (2005). Neuropsychological Testing: helpful or harmful?. Alzheimer disease and associated disorders, 19, 267-271.
- Teunisse, S., Derix, M.M. y van Crevel, H. (1991). Assessing the severity of dementia. Patient and caregiver. *Archives of Neurology*, 48, 274-277.
- Thompson, A.J., Banwell, B.L., Barshof, F., Carroll, W.M., Coetzee, T., Comi, G., et al. (2018). Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald Criteria. *The Lancet Neurology*, 17 (2), 162-173.
- Tombaugh, T.N. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 203-214.
- Tombaugh, T.N. y Hubley, A.M. (1997). The 60-item Boston Naming Test: norms for cognitively intact adults aged 25 to 88 years. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 922-932.
- Tombaugh, T.N., Kozak, J. y Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 14, 167-177.
- Torres, V.L., Vila-Castelar, C., Bocanegra, Y., Baena, A., Gúzman-Vélez, E., Aguirre-Acevedo, D.C. et al. (2019). Normative data stratified by age and education for a Spanish neuropsychological test battery: Results from the Colombian Alzheimer's prevention initiative registry. *Applied Neuropsychology: Adult*, 23, 1-15.
- Uttl, B. y Graf, P. (1997). Color-Word Stroop test performance across the adult life span. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 405-420.

- Van der Elst, W., Van Boxtel, M.P.J., Van Breukelen, G.J.P. y Jolles, J. (2006). The Stroop color-word test: influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment*, 13, 62-79.
- Venderploeg, R.D., LaLone, L.V., Greblo, P. y Schinka, J.A. (1997). Odd-even short forms of the Judgment of Line Orientation Test. *Applied Neuropsychology*, 4, 244-246.
- Vidal-Jordana, A. (2016). *Estudio del efecto de pseudoatrofia cerebral en pacientes con esclerosis múltiple remitente- recurrente* (Tesis doctoral). Universitat Autònoma de Barcelona, Medicina
- Villodre, R., Sánchez-Alfonso, A., Brines, L., Núñez, A.B., Chirivella, J., Ferri, J. et al. (2006). Verbal fluency tasks in a Spanish sample of young adults (20-49 years of age): normative data of clustering and switching strategies. *Neurología*, 21, 124-130.
- Warrington, E. y James, M. (1991). *Object and Space Perception Battery*. Suffolk: Thames Valley Test Co.
- Wechsler, D. (1999). *Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos - III. Manual Técnico*. Madrid: TEA Ediciones.
- Wechsler, D. (1997a). *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III). Administration and scoring manual*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1997b). *Wechsler Memory Scale-Third Edition (WMS-III). Administration and scoring manual*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (2004). *Escala de memoria Wechsler.-III. Manual técnico*. Madrid: TEA Ediciones.
- Weeks, A., Swerissen, H. y Belfrage, J. (2007). Issues, challenges, and solutions in translating study instruments. *Evaluation Review*, 31, 153-165.
- Welch, L.W., Doineau, D., Johnson, S. y King, D. (1996). Educational and gender normative data for the Boston Naming Test in a group of older adults. *Brain and Language*, 53, 260-266.
- Wiederholt, W.C., Cahn, D., Butters, N.M., Salmon, D.P., Kritz-Silverstein, D. y Barrett-Connor, E. (1993). Effects of Age, Gender and Education on Selected Neuropsychological Tests in an Elderly Community Cohort. *Journal of the American Geriatrics Society*, 41, 639-647.
- Wilde, N.J., Strauss, E. y Tulskey, D.S. (2004). Memory span on the Wechsler Scales. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26, 539-549.

- Wong, T., Strickland, T., Fletcher-Janzen, E., Ardila, A. y Reynolds, C. (2000). Theoretical and practical issues in the neuropsychological assessment and treatment of culturally dissimilar patients. In *Handbook of cross-cultural neuropsychology*. New York: Kluwer Academic.
- Woodard, J.L., Benedict, R.H., Roberts, V.J., Goldstein, F.C., Kinner, K.M., Capruso, D.X. et al. (1996). Short-form alternatives to the Judgment of Line Orientation Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18, 898-904.
- World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. (1997). *JAMA*, 277, 925-926.
- Yeudall, L.T., Fromm, D., Reddon, J.R. y Stefanyk, W.O. (1986). Normative data stratified by age and sex for 12 neuropsychological tests. *Journal of Clinical Psychology*, 42, 918-946.
- Zalonis, I., Christidi, F., Bonakis, A., Kararizou, E., Triantafyllou, N.I., Paraskevas, G. et al. (2009). The stroop effect in Greek healthy population: normative data for the Stroop Neuropsychological Screening Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 81-88.
- Zec, R.F., Burkett, N.R., Markwell, S.J. y Larsen, D.L. (2007a). A cross-sectional study of the effects of age, education, and gender on the Boston Naming Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 21, 587-616.
- Zec, R.F., Burkett, N.R., Markwell, S.J. y Larsen, D.L. (2007b). Normative data stratified for age, education, and gender on the Boston Naming Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 21, 617-637.
- Zipoli, V., Goretti, B., Hakiki, B., Siracusa, G., Sorbi, S., Portaccio, E. et al. (2010). Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Multiple Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16, 62-67.
- Zivadinov, R., Zorzon, M., Sepic, J., Bragadin, L., Moretti, R., De Masi y Nasuelli, D.M. (2001). A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 70, 773-780.

VIII

ANEXOS



HOJA DE INFORMACIÓN PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO. CONSENTIMIENTO INFORMADO (MUESTRA SUJETOS SANOS)

INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE EN EL ESTUDIO NEURONORMA JÓVENES

Título del estudio: Extensión del estudio multicéntrico de normalización de instrumentos neurocognitivos y funcionales en sujetos jóvenes (NEURONORMA jóvenes).

Explicación general del estudio: El servicio de Neurología de este Hospital está llevando a cabo un estudio de investigación clínica para la normalización y validación de *test* y escalas neuropsicológicas que se utilizan en el nuestro y en otros países desde hace tiempo y de los que no existen datos sistemáticos en nuestro medio. Estos *test* y escalas serán utilizados para el diagnóstico de enfermedades que afectan a la memoria y al conjunto de capacidades mentales. Sin estos *test* no es posible realizar diagnósticos adecuados ni evaluar la evolución de estas enfermedades o, incluso, el efecto de los tratamientos. Es por ello que se solicita la colaboración de voluntarios sanos con edad inferior o igual a 49 años. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital del Mar (Barcelona).

Procedimientos: Se estudiará a voluntarios sanos en una única sesión de, aproximadamente, 2 horas. Al principio, se le hará una entrevista que incluirá preguntas de índole personal (edad, profesión, etc.) y médico. A continuación, se les realizará una serie de *test* neuropsicológicos (atención, lenguaje, memoria, funciones ejecutivas, etc.).

Molestias: La evaluación con *test* no supone ninguna molestia ni riesgo potencial.

Beneficios: Los beneficios que le brinda la participación en este proyecto incluyen conocer mejor su forma de pensar, capacidad verbal, memoria, atención, concentración, razonamiento y rapidez mental. Contribuirá, además, a que estos *test* puedan ser distribuidos, con criterios claros y sin ambigüedades, a pacientes reales. Asimismo, los datos extraídos de su participación podrán ser aplicados en estudios con nuevos medicamentos para los problemas de memoria, conducta, ansiedad, depresión, etc. Por último, que el Hospital disponga de datos sobre sus capacidades mentales actuales tiene un interés especial para usted, ya que esa información sirve como una «fotografía» que se podría comparar con otros *test* que se le puedan realizar en el futuro, si su estado de salud lo requiriera.

Confidencialidad: Todos los registros se mantendrán de forma que su participación en este proyecto sea confidencial, de tal manera que, si los resultados del estudio se hacen públicos, su nombre o datos personales no se mostrarán en ningún momento. Los datos obtenidos en este estudio podrán ser revisados por un monitor designado por el equipo de investigadores

y serán usados, exclusivamente, para extraer conclusiones científicas. Su identidad solo será conocida por el responsable del proyecto en el centro y por sus colaboradores.

Discontinuación del estudio: Su participación en este proyecto es totalmente voluntaria y usted puede abandonar el mismo en el momento que lo desee y sin que ello repercuta en su asistencia sanitaria futura.

En caso de tener alguna pregunta, por favor, diríjase al responsable del estudio en el centro o a sus colaboradores. Se le entregará una copia de este documento.

ESTUDIO NEURONORMA JÓVENES. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Extensión del estudio multicéntrico de normalización de instrumentos neurocognitivos y funcionales en sujetos jóvenes (NEURONORMA jóvenes).

Yo, (nombre del voluntario)

he leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas sobre el estudio, he recibido suficiente información sobre el mismo, he recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas y he hablado con (nombre del investigador)

.....

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma:

Nombre del voluntario:

Lugar:

Fecha:

Firma del investigador:

Fecha:

HOJA DE INFORMACIÓN PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO. CONSENTIMIENTO INFORMADO (MUESTRA PACIENTES CON EM)

INFORMACIÓN PARA PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO NEURONORMA. EXTENSIÓN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Título del estudio: Extensión del estudio multicéntrico de normalización de instrumentos neurocognitivos y funcionales en sujetos jóvenes (NEURONORMA jóvenes). Perfiles cognitivos de pacientes con esclerosis múltiple mediante la batería neuropsicológica NEURONORMA.

Explicación general del estudio: El servicio de Neurología de este Hospital está llevando a cabo un estudio de investigación clínica para la validación y eficacia de *test* y escalas neuropsicológicas en Esclerosis Múltiple (EM). De esta forma, se obtendrán perfiles cognitivos de la EM y, además, se compararán dos baterías con el objetivo de conocer la capacidad de detección de ambas. Este estudio permitirá realizar diagnósticos más completos que evalúen la evolución y el efecto de los tratamientos. Es por ello que se solicita la colaboración de voluntarios con EM con edad inferior a 50 años. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital del Mar (Barcelona).

Procedimientos: Se estudiarán voluntarios con EM a lo largo de dos sesiones distribuidas en 3 horas, aproximadamente. Al principio, se le hará una entrevista que incluirá preguntas de índole personal (edad, profesión, etc.) y médico. A continuación, se les realizará una serie de *test* neuropsicológicos (atención, lenguaje, memoria, funciones ejecutivas, etc.).

Molestias: La evaluación con *test* no supone ninguna molestia ni riesgo potencial.

Beneficios: Los beneficios que le brinda la participación en este proyecto incluyen conocer mejor su forma de pensar, capacidad verbal, memoria, atención, concentración, razonamiento y rapidez mental. Contribuirá, además, a que estos *test* puedan ser distribuidos, con criterios claros y sin ambigüedades, a otros pacientes. Asimismo, los datos extraídos de su participación podrán ser aplicados en estudios con nuevos medicamentos para los problemas de memoria, conducta, ansiedad, depresión, etc. Por último, que el Hospital disponga de datos sobre sus capacidades mentales actuales tiene un interés especial para usted, ya que esa información sirve como una «fotografía» que se podría comparar con otros *test* que se le puedan realizar en el futuro, si su estado de salud lo requiriera.

Confidencialidad: Todos los registros se mantendrán de forma que su participación en este proyecto sea confidencial, de tal manera que, si los resultados del estudio se hacen públicos, su nombre o datos personales no se mostrarán en ningún momento. Los datos obtenidos en

este estudio podrán ser revisados por un monitor designado por el equipo de investigadores y serán usados, exclusivamente, para extraer conclusiones científicas. Su identidad solo será conocida por el responsable del proyecto en el centro y por sus colaboradores.

Discontinuación del estudio: Su participación en este proyecto es totalmente voluntaria y usted puede abandonar el mismo en el momento que lo desee y sin que ello repercuta en su asistencia sanitaria futura.

En caso de tener alguna pregunta, por favor, diríjase al responsable del estudio en el centro o a sus colaboradores. Se le entregará una copia de este documento.

ESTUDIO ESCLEROSIS MÚLTIPLE. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Perfiles cognitivos de pacientes con esclerosis múltiple mediante la batería neuropsicológica NEURONORMA

Yo, (nombre del voluntario)

he leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas sobre el estudio, he recibido suficiente información sobre el mismo, he recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas y he hablado con (nombre del investigador)
.....

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma:

Nombre del voluntario:

Lugar:

Fecha:

Firma del investigador:

Fecha:

MODIFIED HACHINSKI ISCHAEMIC SCALE (MHIS)
 (ROSEN, TERRY, FULD, KATZMAN Y PECK, 1980)

| ÍTEM | ASIGNADO | ACTUAL |
|------------------------------|----------|--------|
| Inicio incidiioso | 2 | 0 |
| Deterioro progresivo | 1 | 0 |
| Quejas somáticas | 1 | 0 |
| Alteración emocional | 1 | 0 |
| Antecedentes de hipertensión | 1 | 0 |
| Antecedentes de ACV | 2 | 0 |
| Síntomas neurológicos | 2 | 0 |
| Signos neurológicos | 2 | 0 |

Puntuación > 7: probable demencia vascular
 Puntuación < 4: probable demencia tipo alzheimer

*INTERVIEW FOR DETERIORATION IN
DAILY LIVING ACTIVITIES IN DEMENTIA
(IDDD) (TEUNISSE ET. AL, 1991)*

| CLAVES DE PuntuACIÓN | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 1. No necesita ayuda con la misma frecuencia que antes de la enfermedad. | Puntos cuidado personal: |
| 2. Necesita ayuda con más frecuencia que antes de la enfermedad. | Puntos actividades complejas: |
| 3. Necesita ayuda con mucha más frecuencia que antes de la enfermedad. | Sustituir 8 y 9 por: $\frac{\text{Suma}(1-3)}{\text{N.º ítems}(1-3)}$ |
| 8. Nunca ha realizado aquella actividad/ya no la realizaba antes. | |
| 9. El cuidador no puede juzgar la iniciativa o el desarrollo de actividades. | |
| CUIDADO PERSONAL | |
| 1. ¿Tiene usted que decirle que se lave (tiene iniciativa para lavarse, no solamente las manos o la cara, sino también todo el cuerpo)? | 1 2 3 8 9 |
| 2. ¿Ha de ayudarlo a lavarse (encontrar el jabón, enjabonarse y enjugarse el cuerpo)? | 1 2 3 8 9 |
| 3. ¿Ha de decirle que se debería secar (tiene iniciativa para secarse, por ejemplo, buscando o yéndole a buscar la toalla)? | 1 2 3 8 9 |
| 4. ¿Ha de ayudarlo a secarse (partes del cuerpo)? | 1 2 3 8 9 |
| 5. ¿Ha de decirle usted que debería vestirse (tiene iniciativa para vestirse, por ejemplo, dirigiéndose al armario)? | 1 2 3 8 9 |
| 6. ¿Debe ayudarlo a vestirse (poniéndole las prendas adecuadamente)? | 1 2 3 8 9 |
| 7. ¿Debe ayudarlo a abrocharse los zapatos, los botones o a subirse las cremalleras? | 1 2 3 8 9 |
| 8. ¿Debe decirle que se debería cepillar los dientes o peinarse? (iniciativa) | 1 2 3 8 9 |
| 9. ¿Debe usted ayudarlo a cepillarse los dientes? | 1 2 3 8 9 |
| 10. ¿Debe usted ayudarlo a peinarse? | 1 2 3 8 9 |
| 11. ¿Debe decirle que tiene que comer (tiene iniciativa para comer; en caso de que la comida sea proporcionada por otros, se debe preguntar si tendría iniciativa espontáneamente)? | 1 2 3 8 9 |
| 12. ¿Debe ayudarlo usted a preparar una rebanada de pan? | 1 2 3 8 9 |
| 13. ¿Debe usted ayudarlo a cortar carne o patatas? | 1 2 3 8 9 |
| 14. ¿Debe ayudarlo a comer o beber? | 1 2 3 8 9 |
| 15. ¿Debe decirle que vaya al váter (tiene la iniciativa para ir al váter cuando sea necesario)? | 1 2 3 8 9 |
| 16. ¿Debe ayudarlo en el váter (desvestirse, usar el váter, el papel higiénico, etc.)? | 1 2 3 8 9 |
| ACTIVIDADES COMPLEJAS | |
| 17. ¿Debe usted ayudarlo a orientarse en casa (encontrar las distintas habitaciones)? | 1 2 3 8 9 |
| 18. ¿Debe usted ayudarlo a orientarse en entornos familiares fuera de casa? | 1 2 3 8 9 |
| 19. ¿Tiene iniciativa para comprar con la misma frecuencia que antes (tener la iniciativa de calcular lo que necesita)? | 1 2 3 8 9 |

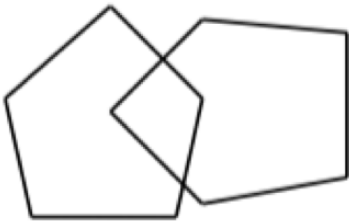
| | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|
| 20. ¿Ha de ayudarlo a comprar (orientándole en las tiendas, obteniendo los productos en la cantidad necesaria)? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 |
| 21. ¿Debe usted, o el empleado de la tienda, decirle que debe pagar? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 |
| 22. ¿Ha de ayudarlo usted, o el empleado de la tienda, en el acto de pagar (saber cuánto debe pagar y cuánto le han de devolver)? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 |
| 23. ¿Tiene interés en el periódico, libros o correo con la misma frecuencia que antes? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 |
| 24. ¿Debe usted ayudarlo en la lectura (entender el lenguaje escrito)? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 |
| 25. ¿Debe usted ayudarlo a escribir una carta o postal, o a rellenar un impreso (escribiendo más de una frase)? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 |
| 26. ¿Es capaz de empezar una conversación con otras personas con la misma frecuencia que antes? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 |
| 27. ¿Debe usted ayudarlo a expresarse verbalmente? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 |
| 28. ¿Es capaz de poner atención en una conversación con otra persona con la misma frecuencia que antes? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 |
| 29. ¿Debe usted ayudarlo a comprender el lenguaje hablado? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 |
| 30. ¿Tiene iniciativa para usar el teléfono con la misma frecuencia que antes (responder o llamar)? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 |
| 31. ¿Debe usted ayudarlo en el uso del teléfono (respondiendo o llamando)? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 |
| 32. ¿Debe usted ayudarlo a buscar cosas por casa? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 |
| 33. ¿Debe usted decirle que apague el gas o la cafetera? | 1 | 2 | 3 | 8 | 9 |

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE) (FOLSTEIN ET AL., 1975)

| ORIENTACIÓN | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| ¿En qué año estamos? | 0 1 |
| ¿En qué estación del año estamos? | 0 1 |
| ¿Qué día del mes es hoy? | 0 1 |
| ¿Qué día de la semana es hoy? | 0 1 |
| ¿En qué mes del año estamos? | 0 1 |
| ¿En qué país estamos? | 0 1 |
| ¿En qué provincia estamos? | 0 1 |
| ¿En qué ciudad estamos? | 0 1 |
| ¿Dónde estamos en este momento? | 0 1 |
| ¿En qué piso/planta estamos? | 0 1 |
| FIJACIÓN | |
| Nombrar 3 objetos a intervalos de 1 segundo: BICICLETA, CUCHARA, MANZANA. (Dar 1 punto por cada respuesta correcta y repetir los nombres hasta que los aprenda). | 0 1 2 3 |
| ATENCIÓN Y CÁLCULO | |
| a. Series de 7. Restar de en 7 en 7 desde 100. Parar después de 5 respuestas. b. Deletrear al revés la palabra «MUNDO». (Puntuar la mejor de las dos opciones). | 0 1 2 3 4 5 |
| MEMORIA | |
| Preguntar los nombres de los tres objetos (bicicleta, cuchara, manzana). (Dar 1 punto por cada respuesta correcta). | 0 1 2 3 |
| LENGUAJE Y PRAXIS CONSTRUCTIVA | |
| Señalar un lápiz y un reloj. Hacer que el paciente los denomine. (Dar 1 punto por cada respuesta correcta). | 0 1 2 |
| Hacer que el paciente repita: «NI SI, NI NO, NI PEROS». | 0 1 |
| Hacer que el paciente siga tres órdenes: «COJA ESTE PAPEL CON LA MANO DERECHA, DÓBLELO POR LA MITAD Y DÉJELO EN EL SUELO». (Dar 1 punto por cada sección de la orden hecha correctamente). | 0 1 2 3 |
| El paciente tiene que leer y hacer lo siguiente: «CIERRE LOS OJOS». | 0 1 |
| Hacer que el paciente escriba una frase (sujeto, verbo y objeto). (No puntuar las faltas de ortografía). | 0 1 |
| Hacer que el paciente copie el dibujo (dos pentágonos en intersección). | 0 1 |

CIERRE LOS OJOS

TANQUI ELS ULLS



MEMORY IMPAIRMENT SCREEN (MIS) (BUSCHKE, 1984)

Nota: Asegúrese de una correcta lectura e identificación. Anote recuerdo libre (después de unos 2 o 3 minutos) y recuerdo selectivamente facilitado («sel. fac.»). Para la obtención de valores de primacía y de recencia, es aconsejable anotar el orden en que el sujeto evoca las palabras (1-2-3-4). Para la correcta administración de la prueba, refiérase a la ficha de administración correspondiente.

| | Pista de categoría | Ítem | Lectura | Identificación | Recuerdo libre | Recuerdo sel. fac. |
|---|--------------------|---------|---------|----------------|----------------|--------------------|
| 1 | ANIMAL | CABRA | | | | |
| 2 | FLOR | LIRIO | | | | |
| 3 | PARIENTE | HERMANA | | | | |
| 4 | MONEDA | CÉNTIMO | | | | |
| | | | | | | |
| | | | Lectura | Identificación | Recuerdo libre | Recuerdo sel. fac. |

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA DEPRESIÓN MAYOR Y TRASTORNO DISTÍMICO SEGÚN EL DSM-IV-TR (2000)

TRASTORNO DE DEPRESIÓN MAYOR F33 (296.3)

A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas, durante un período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser estado de ánimo depresivo (1) o pérdida de interés o de la capacidad para el placer (2).

Nota: no se incluyen los síntomas que son debidos, claramente, a enfermedad médica o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.

1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día, manifestado por el sujeto (p. ej., se siente triste o vacío) u observado por los demás (p. ej., llanto). En los niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.
 2. Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día, manifestado por el sujeto u observado por los demás.
 3. Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej., un cambio de más del 5 % del peso corporal en un mes) o pérdida o aumento del apetito casi cada día.
 4. Nota: en niños, hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables.
 5. Insomnio o hipersomnia casi cada día.
 6. Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido).
 7. Fatiga o pérdida de energía casi cada día
 8. Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no simples reproches a sí mismo o culpabilidad por el hecho de estar enfermo).
 9. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena).
 10. Pensamientos recurrentes de muerte (no solo temor a la muerte), ideación suicida reiterativa sin un plan específico o una tentativa de suicidio.
- B.** Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.
- C.** Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- D.** Los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo).
- E.** Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. ej., después de la pérdida de un ser querido), persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

Especificar (para el episodio actual o el más reciente):

Crónico

Con síntomas catatónicos

Con síntomas melancólicos

Con síntomas atípicos

De inicio en el posparto

Especificar:

Especificaciones de curso (con y sin recuperación interepisódica)

Con patrón estacional

TRASTORNO DISTÍMICO F34.1 (300.4)

- A.** Estado de ánimo crónicamente depresivo la mayor parte del día, de la mayoría de los días, manifestado por el sujeto u observado por los demás, durante, al menos, 2 años.

Nota: en los niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable y la duración debe ser de, al menos, 1 año.

- B.** Presencia, mientras está deprimido, de, al menos, 2 de los siguientes síntomas:

1. Pérdida o aumento de apetito.
2. Insomnio o hipersomnia.
3. Falta de energía o fatiga.
4. Baja autoestima.
5. Dificultades para concentrarse o para tomar decisiones.
6. Sentimientos de desesperanza.

- C.** Durante el período de 2 años de la alteración (1 año en niños y adolescentes), el sujeto no ha permanecido más de 2 meses sin sufrir los síntomas descritos en los criterios A y B.

- D.** No ha habido ningún episodio depresivo mayor durante los primeros 2 años de la alteración (1 año para niños y adolescentes); por ejemplo, la alteración no se explica mejor por la presencia de un trastorno depresivo mayor crónico o un trastorno depresivo mayor en remisión parcial.

Nota: antes de la aparición del episodio distímico, pudo haber un episodio depresivo mayor previo que ha remitido totalmente (ningún signo o síntoma significativo durante 2 meses). Además, tras los primeros 2 años de trastorno distímico (1 año en niños y adolescentes), puede haber episodios de trastorno depresivo mayor superpuestos, en cuyo caso, cabe realizar ambos diagnósticos, si se cumplen los criterios para un episodio depresivo mayor.

- E.** Nunca ha habido un episodio maníaco, mixto o hipomaníaco y nunca se han cumplido los criterios para el trastorno ciclotímico.
- F.** La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de un trastorno psicótico crónico, como son la esquizofrenia o el trastorno delirante.
- G.** Los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o a enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo).
- H.** Los síntomas causan un malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

Especificar si:

Inicio temprano: si el inicio es antes de los 21 años.

Inicio tardío: si el inicio es a los 21 años o con posterioridad.

Especificar (para los últimos 2 años del trastorno distímico):

Con síntomas atípicos

BECK'S DEPRESSION INVENTORY II (BDI-II)
(VERSIÓN VALIDADA EN POBLACIÓN ESPAÑOLA: SANZ, VÁZQUEZ Y
DPTO. I+D PEARSON CLINICAL & TALENT ASSESSMENT, 2011)

Nombre: Estado civil: Edad: Sexo:

Ocupación: Educación: Fecha:

Instrucciones: Este cuestionario consta de 21 grupos de afirmaciones. Por favor, lea cuidadosamente cada uno de ellos. Luego, elija una afirmación de cada grupo, la que mejor describa cómo se ha sentido **durante las últimas dos semanas, incluyendo hoy**. Marque con un círculo el número correspondiente al enunciado elegido. Si varios enunciados de un mismo grupo le parecen igualmente apropiados, marque el número más alto. Verifique que no haya elegido más de uno por grupo, incluyendo el ítem 16 (cambios en los hábitos de sueño) y el ítem 18 (cambios en el apetito).

1. Tristeza

- 0. No me siento triste.
- 1. Me siento triste gran parte del tiempo.
- 2. Me siento triste todo el tiempo.
- 3. Me siento tan triste o soy tan infeliz que no puedo soportarlo.

2. Pesimismo

- 0. No estoy desalentado respecto a mi futuro.
- 1. Me siento más desalentado respecto a mi futuro de lo que solía estarlo.
- 2. No espero que las cosas funcionen para mí.
- 3. Siento que no hay esperanza para mi futuro y que solo puede empeorar.

3. Fracaso

- 0. No me siento como un fracasado.
- 1. He fracasado más de lo que hubiera debido.
- 2. Cuando miro hacia atrás, veo muchos fracasos.
- 3. Siento que soy un fracaso total como persona.

4. Pérdida de placer

- 0. Obtengo tanto placer como siempre por las cosas de las que disfruto.
- 1. No disfruto tanto de las cosas como solía hacerlo.
- 2. Obtengo muy poco placer de las cosas que de las que antes sí solía disfrutar.
- 3. No puedo obtener ningún placer de las cosas de las que antes sí solía disfrutar.

5. Sentimientos de culpa

0. No me siento particularmente culpable.
1. Me siento culpable respecto a varias cosas que he hecho o que debería haber hecho.
2. Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.
3. Me siento culpable todo el tiempo.

6. Sentimientos de castigo

0. No siento que esté siendo castigado.
1. Siento que tal vez pueda ser castigado.
2. Espero ser castigado.
3. Siento que estoy siendo castigado.

7. Disconformidad con uno mismo

0. Siento acerca de mí lo mismo que siempre.
1. He perdido la confianza en mí mismo.
2. Estoy decepcionado conmigo mismo.
3. No me gusta a mí mismo.

8. Autocrítica

0. No me critico ni me culpo más de lo habitual.
1. Estoy más crítico conmigo mismo de lo que solía estarlo.
2. Me critico a mí mismo por todos mis errores.
3. Me culpo a mí mismo por todo lo malo que sucede.

9. Pensamientos o deseos suicidas

0. No tengo ningún pensamiento de matarme.
1. He tenido pensamientos de matarme, pero no lo haría.
2. Querría matarme.
3. Me mataría si tuviera la oportunidad de hacerlo.

10. Llanto

0. No lloro más de lo que solía hacerlo.
1. Lloro más de lo que solía hacerlo.
2. Lloro por cualquier pequeñez.
3. Siento ganas de llorar, pero no puedo.

11. Agitación

0. No estoy más inquieto o tenso de lo habitual.
1. Me siento más inquieto o tenso de lo habitual.
2. Estoy tan inquieto o agitado que me es difícil quedarme quieto.
3. Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar siempre en movimiento o haciendo algo.

12. Pérdida de interés

0. No he perdido el interés en otras actividades o personas.
1. Estoy menos interesado que antes en otras personas o cosas.
2. He perdido casi todo el interés en otras personas o cosas.
3. Me es difícil interesarme por algo.

13. Indecisión

- 0. Tomo mis propias decisiones tan bien como siempre.
- 1. Me resulta más difícil que de costumbre tomar decisiones.
- 2. Encuentro mucha más dificultad que antes para tomar decisiones.
- 3. Tengo problemas para tomar cualquier decisión.

14. Desvalorización

- 0. No siento que yo no sea valioso.
- 1. No me considero a mí mismo tan valioso y útil como solía hacerlo.
- 2. Me siento menos valioso cuando me comparo con otros.
- 3. Siento que no valgo nada.

15. Pérdida de energía

- 0. Tengo tanta energía como siempre.
- 1. Tengo menos energía de la que solía tener.
- 2. No tengo suficiente energía para hacer demasiado.
- 3. No tengo energía suficiente para hacer nada.

16. Cambios en los hábitos de sueño

- 0. No he experimentado ningún cambio en mis hábitos de sueño.
- 1a. Duermo un poco más de lo habitual.
- 1b. Duermo un poco menos de lo habitual.
- 2a. Duermo mucho más de lo habitual.
- 2b. Duermo mucho menos de lo habitual.
- 3a. Duermo la mayor parte del día.
- 3b. Me despierto 1 o 2 horas más temprano y no puedo volver a dormirme

17. Irritabilidad

- 0. No estoy más irritable de lo habitual.
- 1. Estoy más irritable de lo habitual.
- 2. Estoy mucho más irritable de lo habitual.
- 3. Estoy irritable todo el tiempo.

18. Cambios en el apetito

- 0. No he experimentado ningún cambio en mi apetito.
- 1a. Mi apetito es un poco menor de lo habitual.
- 1b. Mi apetito es un poco mayor de lo habitual.
- 2a. Mi apetito es mucho menor que antes.
- 2b. Mi apetito es mucho mayor de lo habitual
- 3a. No tengo apetito en absoluto.
- 3b. Quiero comer todo el día.

19. Dificultad de concentración

- 0. Puedo concentrarme tan bien como siempre.
- 1. No puedo concentrarme tan bien como habitualmente.
- 2. Me es difícil mantener la mente en algo por mucho tiempo.
- 3. Encuentro que no puedo concentrarme en nada.

20. Cansancio o fatiga

- 0. No estoy más cansado o fatigado de lo habitual.
- 1. Me fatigo o me canso más fácilmente de lo habitual.
- 2. Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer muchas de las cosas que solía hacer.
- 3. Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer la mayoría de las cosas que solía hacer.

21. Pérdida de interés en el Sexo

- 0. No he notado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo.
- 1. Estoy menos interesado en el sexo de lo que solía estarlo.
- 2. Estoy mucho menos interesado en el sexo.
- 3. He perdido completamente el interés en el sexo.

EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS) (KURTZKE, 1983)

Escala Funcional (FS)

Piramidal

1. Normal.
2. Signos anormales sin incapacidad.
3. Incapacidad mínima.
4. Paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
5. Paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
6. Paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
7. Cuadriplejía.

Cerebelo

1. Normal.
2. Signos anormales sin incapacidad.
3. Ligera ataxia.
4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
5. Ataxia intensa de todas las extremidades.
6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.

Tronco del encéfalo

1. Normal.
2. Solamente signos.
3. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
4. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
5. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
6. Incapacidad para tragar o hablar.

Sensibilidad

1. Normal.
2. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.
3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa o de la posicional; disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.
4. Id. moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 o 4 miembros.
5. Id. intensa o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades, o bien disminución del tacto, o dolor o pérdida del sentido poicional en más de dos miembros.
7. Pérdida de sensibilidad, prácticamente total, por debajo de la cabeza.

Vejiga e intestino

Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1 a 4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúe la peor situación de la siguiente manera:

Vejiga

1. Función normal.
2. Ligero titubeo, urgencia o retención.
3. Moderado titubeo, urgencia o retención, tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
4. Incontinencia < semanal.
5. Incontinencia > semanal.
6. Incontinencia diaria.
7. Catéter vesical.

Intestino

1. Función normal.
2. Estreñimiento de < diario, sin incontinencia.
3. Estreñimiento de < diario, pero no incontinencia.
4. Incontinencia < semanal.
5. Incontinencia > semanal, pero no a diario.
6. Ningún control intestinal.
7. Grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

Visión

1. Normal.
2. Escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
3. El ojo que está peor, con un escotoma, tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99.
5. Id. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
6. Id. en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
7. Añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

Funciones mentales

1. Normal.
2. Únicamente alteración del estado de ánimo (no afecta a la puntuación EDSS).
3. Ligera alteración cognitiva.
4. Moderada alteración cognitiva.
5. Marcada alteración cognitiva.
6. Demencia o síndrome cerebral crónico.

Puntuación

0 = examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).

1.0 = ninguna incapacidad, pero signos mínimos soloamente en un apartado de la FS.

1.5 = ninguna incapacidad, pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.

2.0 = incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).

2.5 = incapacidad mínima (dos apartados de la FS con puntuación de 2).

3.0 = incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3, pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.

3.5 = deambula sin limitaciones, pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3); o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2; o bien dos FS puntúan un grado 3; o bien 5 FS tienen un grado 2, aunque el resto estén entre 0 y 1.

4.0 = deambula sin limitaciones, es autosuficiente y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas al día, pese a una incapacidad relativamente importante, de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 500 metros.

4.5 = deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día y es capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general, con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.

5.0 = camina sin ayuda ni descanso alrededor de 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarles en funciones de la vida diaria, p. ej., trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 y los otros entre 0 y 1, o bien combinaciones de grados inferiores, por lo general, superiores a un grado 4.

5.5 = camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS ha-

bitual es de un solo grado 5 y otros de 0 a 1, o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.

6.0 = requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.

6.5 = requiere ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.

7.0 = incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda; básicamente, confinado a silla de ruedas durante 12 horas al día, con posibilidad de trasladarse de esta a otro lugar como, por ejemplo, el lavabo. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente, síndrome piramidal grado 5 solamente.

7.5 = incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas y puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal y requiere de un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.

8.0 = básicamente, limitado a la cama o a una silla de ruedas, aunque puede dar alguna vuelta en la silla, mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar la mayoría de las actividades de la vida diaria. Generalmente, usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.

8.5 = básicamente, confinado en cama la mayor parte del día, tiene cierto uso útil de uno o ambos brazos y es capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas, generalmente de un grado 4+.

9.0 = paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.

9.5 = totalmente inválido, en cama, incapaz de comunicarse o bien de comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.

10 = muerte por esclerosis múltiple.

FATIGUE SEVERITY SCALE (FSS) (KRUPP ET AL., 1989)

Nombre:

Fecha:

Este cuestionario contiene 9 afirmaciones que valoran sus síntomas de fatiga. Léalas y puntúe cada una de ellas del 1 al 7, en función de si está de acuerdo o en desacuerdo y la intensidad de su estado durante la **última semana**. El valor 1 indica que está en total desacuerdo con la frase, mientras que el valor 7 indica total acuerdo.

| DURANTE LA SEMANA PASADO HE NOTADO QUE: | EN DESACUERDO <--> DE ACUERDO | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| 1. Mi motivación disminuye cuando estoy fatigado. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 2. El ejercicio me causa fatiga. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 3. Me fatigo con mucha facilidad. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 4. La fatiga interfiere con mi funcionamiento cotidiano. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 5. La fatiga me produce con frecuencia problemas. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 6. La fatiga me impide hacer actividades físicas continuadas. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 7. La fatiga me impide llevar a cabo algunas actividades y asumir ciertas responsabilidades. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 8. La fatiga es uno de los tres síntomas más incapacitantes de mi enfermedad. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 9. La fatiga interviene en mi trabajo y en mi vida familiar y social. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Puntuación total: | | | | | | | |

ORDEN DE ADMINISTRACIÓN DE LA BATERÍA NN

1. *Span* verbal (dígitos directos e inversos).
2. *Span* visuoespacial (Cubos de Corsi).
3. *Free and Cued Selective Reminding Test* (FCSRT) (3 ensayos).
4. Figura Compleja de Rey-Osterrieth (FCRO) (copia).
5. *Test* de Interferencia Color-Palabra de Stroop.
6. *Trail Making Test* (TMT A).
7. Figura Compleja de Rey-Osterrieth (FCRO) (memoria 3 minutos).
8. *Trail Making Test* (TMT B).
9. *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT).
10. Torre de Londres-Versión Drexel (TOL^{DX}).
11. *Free and Cued Selective Reminding Test* (FCSRT) diferido (20 minutos).
12. Figura Compleja de Rey-Osterrieth (FCRO) diferido.
13. Figura Compleja de Rey-Osterrieth (FCRO) reconocimiento.
14. Juicio de Orientación de líneas (JLO).
15. *Visual Object and Space Perception Battery* (VOSP).
16. *Token Test* (TT).
17. *Boston Naming Test* (BNT).
18. Fluencia verbal.

**ORDEN DE ADMINISTRACIÓN DE LA BATERÍA *BRIEF REPEATABLE
BATTERY OF NEUROPSYCHOLOGICAL TESTS (BRB-N)***

1. *Selective Reminding Test (SRT)*.
2. *Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)*.
3. *Selective Reminding Test (SRT) diferido (15 min)*.
4. *10/36 Spatial Recall Test (SPART)*.
5. *Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (versión oral)*.
6. *10/36 Spatial Recall Test (SPART) diferido (15 min)*.
7. *Word List Generation (WLG)*.

Martín de la Huerga, N., Peña-Casanova, J., Rognoni, T., Casals-Coll, M., Quintana, M., Manero, R.M., Calvo, L., Palomo, R., Aranciva, F., Tamayo, F. y Sánchez-Benavides, G. (En revisión). Spanish Multicenter Normative Studies: Young Adult Sample (NEURONORMA Young Adults Project). *The Clinical Neuropsychologist*.

SPANISH MULTICENTER NORMATIVE STUDIES: YOUNG ADULT SAMPLE (NEURONORMA YOUNG ADULTS PROJECT)

**Martín de la Huerga N.^{1,2}, Peña-Casanova J.^{1,2,3}, Rognoni T¹,
Casals-Coll M¹, Quintana M¹, Manero RM^{1,3}, Calvo L¹, Palomo R¹,
Aranciva F¹, Tamayo F¹, Sánchez-Benavides G.^{1,4}**

1 Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona (Spain)

2 Psychiatry and Legal Medicine Department, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Cerdanyola del Vallès, Barcelona (Spain)

3 Hospital del Mar, Barcelona (Spain)

4 Barcelona Brain Research Center, Pasqual Maragall Foundation, Barcelona (Spain)

Corresponding author

Natalia Martín de la Huerga, PhD Student
Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Dr. Aiguader, 88, PC: 08003,
Barcelona (Spain).
Phone: +34 69 353 14 11; *E-mail address: info@nataliamartinpsicologia.com*

ABSTRACT

Objective: To provide with normative data for the NEURONORMA battery [Boston Naming Test (BNT), Corsi's blocks test, digit span, Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT), verbal fluency, Judgment of Line Orientation (JLO), Letter-Number Sequencing (LNS), Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF), Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Stroop Color-Word Interference Test, Trail Making Test (TMT), Token test, Tower of London Drexel University version (TOLDX), selected test of Visual Object and Space Perception (VOSP) Battery] as part of the NEURONORMA Young Adults Project (NNy) in Spanish subjects between 18 and 49 years of age. The test-retest reliability of these measures after one year was also explored.

Methods: Sample size was 265. We developed normative data adjusting for sociodemographic variables (age, education, and sex) by regression models. The intraclass correlation coefficients for each variable were computed.

Results: Tables to transform raw scores into scaled ones, as well as adjustment tables when necessary are presented. Education appears to be the variable that most influences NNy performance. Age significantly affects performance in Corsi test and the TMT A, while sex effect is absent. Half of the studied variables demonstrated an excellent reliability (≥ 0.9).

Conclusions: The presented regression-based normative may be useful to improve clinical practice in young Spanish subjects. Heterogeneous results on test-retest reliability in the battery were found after one year.

Keywords: Normative data; Reference values; Age; Education; Neuronorma battery.

INTRODUCTION

In clinical neuropsychology, the correct interpretation of a subject's performance in a specific test requires the use of group reference data (Lezak, Howieson, Bigler & Tranel, 2012; Strauss, Sherman, & Spreen, 2006). This reference standard is based on a group of individuals sharing similar characteristics in terms of behaviours, skills, and social, educational, and cultural environments (Grant & Adams, 2009). For this reason, these normative data should be collected from the pertinent population taking into account socio-demographic and cultural factors (Mitrushina, Boone, Razani, & D'Elia, 2005; Neil, 2000; Weeks, Swerissen, & Belfrage, 2007; Wong, Strickland, Fletcher-Janzen, Ardila, & Reynolds, 2000). Most of the literature reports that the principal sociodemographic factors influencing cognitive performance are age (Heaton, Taylor, & Manly, 2003; Reitan & Wolfson, 1985, 1986; Wechsler, 1997a, 1997b), education (Grant & Adams, 2009; Heaton, Taylor, & Manly, 2003; Lezak et al., 2012; Mitrushina, Boone, Razani, & D'Elia, 2005; Strauss, Sherman, & Spreen, 2006), and sex (Grant & Adams, 2009; Lezak et al., 2012).

There are some normative studies of neuropsychological tests in Spanish-speaking subjects (del Pino, Peña, Schretlen, Ibarretxe-Bilbao y Ojeda, 2015; Grant y Admas, 2009; Ladera, Pérez, García, Prieto y Delgado, 2019; Lezak et al., 2012; Mitrushina et al., 2005; Strauss et al., 2006; Torres, Vila-Castelar, Bocanegra, Baena, Gúzman-Vélez, Aguirre-Acevedo et al., 2019) although most have been performed with a limited number of participants. In addition, there is lack of cultural and/or linguistic adaptations for the Spanish population (for instance, regarding educational level and bilingualism) and, moreover, there are few normative neuropsychological data that are valid and appropriate for young people.

The first attempt to fill this gap was the preliminary NEURONORMA Young Adult

Project (NNy) (Peña Casanova et al., 2012) which included a population of 179 individuals. The normative information was based on a series of selected, commonly used, neuropsychological tests covering attention, language, visual-perceptual abilities, constructional tasks, memory, and executive functions (Peña-Casanova et al., 2009a-g).

The present study is an extension of the NNy with two main objectives: to increase the number of participants in order to present normative data for a larger sample, and to evaluate the reliability of the instruments contained within the neuropsychological battery. This paper describes the final normative results for the large sample, as well as the one-year test-retest evaluation for the whole neuropsychological battery.

METHODS

Participants

The study was carried out in the Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona, Spain. Its design was cross-sectional. It involves an enlargement of the sample from the previous normative studies published by the Peña-Casanova group (Aranciva et al., 2012; Calvo et al., 2013; Casals-Coll et al., 2013; Palomo et al., 2013; Peña-Casanova et al., 2012; Rognoni et al., 2013; Tamayo et al., 2012) as well as a test-retest of the NNy battery data. A total of 265 Caucasian-Spanish, cognitively-normal subjects who had studied in Spanish schools were assessed (irrespective of their mother tongue in the case of bilingualism). They were recruited between 2009 and 2016 from urban sources. Recruitment was stratified by age and education. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (World Medical Association declaration of Helsinki, 1997) and the Research Ethics Committee of the Hospital del Mar Medical Research Institute of Barcelona (Spain) approved the study. Informed consent was obtained from all the participants.

Inclusion criteria were the following: 1) aged 18-49 years; 2) adequate physical and psychological conditions for evaluations to be carried out; 3) score ≤ 4 in the Modified Hachinski Ischemia Score (MHIS) (Rosen, Terry, Fuld, Katzman, & Peck, 1980) to assess vascular brain risk; 4) score < 37 in the Interview for the Deterioration of Daily Living in Dementia (IDDD) (Böhm, Peña-Casanova, Aguilar, Hernández, Sol, & Blesa, 1998; Teunisse, Derix, & van Crevel, 1991); 5) score ≥ 24 in the Mini Mental State Examination (MMSE) (Blesa et al., 2001; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975); 6) score ≥ 4 in the Memory Impairment Screen (MIS) (Buschke et al., 1999); 7) stable medical and pharmacological state during the 3 months prior to commencing assessment; and 8) absence of clinically significant abnormalities. Exclusion criteria included: 1) any disease of the central nervous system that could affect cognition (movement disorder, brain tumor, hydrocephalus, epilepsy, subdural hematoma, multiple sclerosis, stroke, or severe head trauma history); 2) active or uncontrolled systemic disease associated with cognitive impairment (hypothyroidism, vitamin B12 deficiency, insulin dependent diabetes); 3) major depression or dysthymic disorder, according to DSM-IV; 4) unstable known cardiovascular disease that could affect cognitive functions; 5) infectious diseases (tertiary syphilis, HIV); and 6) abuse of alcohol or other drugs within 24 months prior to assessments. See Peña-Casanova et al. (2012) for further details.

PROCEDURES

The main procedures have been reported elsewhere (Peña-Casanova et al., 2012). Briefly, each participant went through a two-hour session, consisting of two parts. During the first, researchers obtained signed informed consent, and data about sociodemographics, family antecedents, health habits, medical history, and current drug treatment were gathered. In addition, cognitive (MMSE, MIS),

neurologic (MHIS), and functional (IDDD) assessments were obtained. The second part, consisted of the administration of the NNY battery [Boston Naming Test (BNT) (Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 2001; Quiñones-Ubeda, Peña-Casanova, Böhm, Gramunt-Fombuena, & Comas, 2004), Visuospatial Span (Corsi's blocks test) from the WAIS-R-NI (Kaplan, Fein, Morris, & Delis, 1991), Verbal span (Digits forward and backward), Spanish version (Peña-Casanova, 2005), Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) (Buschke, 1973; Buschke, 1984), Verbal fluency (Ramier & Hécaen, 1970), including three semantic fluency tasks (animals, fruit and vegetables, and kitchen tools), three formal phonemic tasks (words beginning with p, m, and r), three excluded letter fluency tasks (excluded a, e, and s), and a verb fluency task (Crawford, Wright, & Bate, 1995), Judgment of Line Orientation (JLO) (Benton, Hannay, & Varney, 1975; Benton, Silvan, Hamsher, Varney, & Spreen, 1994), Letter-Number Sequencing (LNS) (WAIS-III) (Wechsler, 2004), Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF) (Osterrieth, 1944; Rey, 1941), Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Smith, 1973), Stroop Color-Word Interference Test (Golden, 1978; Stroop, 1992), Trail Making Test (TMT) (Partington & Leiter, 1949; Reitan & Wolfson, 1949), Token test (De Renzi & Faglioni, 1978), Tower of London Drexel University version (TOL^{DX}) (Culbertson & Zillmer, 2001), Selected test of Visual Object and Space Perception (VOSP) Battery (Herrera-Guzmán, Peña-Casanova, Lara, Gudayol-Ferré, & Böhm, 2004; Warrington & James, 1991). We chose the same methods of analysis as those employed in the previous NEURONORMA studies, which in turn partially followed the ones used in the normative studies at the Mayo Clinic (Ivnik et al., 1992; Lucas et al., 2005). All tests were administered and scored according to standardized procedures. The specific descriptions of the tests have been reported elsewhere (Aranciva et al.,

2012; Calvo et al., 2013; Casals-Coll et al., 2013; Palomo et al., 2013; Rognoni et al., 2013; Tamayo et al., 2012).

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was performed using the statistical program "R" version 3.3.2 (for the descriptive analysis) and the Package "psych" version 1.6.9 (for the normative and psychometric analysis). *Descriptive data:* The descriptive analysis included total percentage, mean, standard deviation (SD), and range. *Normative data:* The statistical procedure to create the normative part of the NNY battery has been reported in a previous study (Peña-Casanova et al., 2012). Basically, a series of scaled scores related to specific percentile ranges were assigned using the cumulative percentages. This produced a normal distribution of NNY scaled scores from 2 to 18 (mean=10, SD=3) to which linear regressions were applied. In addition, coefficients of correlation (r) and determination (R²) were computed between NNY scaled scores and age, years of education, and sex. Test scores were adjusted when the explained variance for sociodemographic factors exceeded, or was equal to, 5%, and the coefficients of regression were statistically significant. In order to calculate adjustments by age and years of education over the scaled scores, we used the following formula, centering for the mean age and years of education: scaled score_{adjusted} = scaled score - (1*[age-35+2*[education-13]). The resulting adjustment values were truncated to the lower whole number (Peña-Casanova et al., 2012).

Test-retest analysis: The NNY battery was administered again to the 32 participants one year later. Subjects were randomly selected controlling for age, years of education, and sex. That is to say, combining the three variables in each category (i.e., 18-24 years and university studies; 18-24 years and high school; 25-31 years and university studies; 25-31 years and high school studies, and so on), one male and one female participant

were included in the test-retest evaluation. For the evaluation of the test-retest reliability of the NNy the intraclass correlation coefficient (ICC) was calculated, as well as the confidence interval (CI) 95%. In agreement with a previous methodological study (Koo & Li, 2016), for interpretation of the ICC we used the following guidelines: values <0.5 =poor reliability, $0.5-0.75$ =moderate, $0.75-0.9$ =good, and >0.90 =excellent.

RESULTS

SAMPLE DESCRIPTIONS

Table 1 summarizes the sample's demographic characteristics (N=265), 50% were female. Most of the participants were categorized as married/in a domestic partnership or single, while a very low percentage was separated/divorced, and only 3 subjects widowed. The largest employment categories were blue-collar workers and highly qualified professionals, while there were fewer administrative workers and those with middle-level qualifications. Only 2% were unemployed or students.

INSERT TABLE 1 APPROX HERE

With regard to the clinical data for inclusion, scores on the MMSE and MIS were within normal parameters for all subjects, IDDD scores showed that all patients were functionally normal, and none of the subjects was at risk for ischaemia according to their MHIS values.

Most of the participants were daily coffee drinkers and consumed less than one alcoholic beverage per day. Occasional cannabis use was reported by 10.7%. Based on the subjects' consumption habits (frequency, quantity, and duration), cannabis use was not considered to have an effect on cognitive performance. Alzheimer disease was the most common event in family medical histories.

Of the subjects, 24.6% described experiencing, or having experienced, one of the pathologies listed in the study. Headache and

hyperlipidemia were the most common pathologies reported. At the time of the study, all cases of depression and anxiety were controlled with medication and these illnesses had no effect on cognitive function. In addition, 20.7% of the participants were on medication, the most common drugs were bronchodilators, antidepressants, and hormone replacement treatments.

NEURONORMA BATTERY

Scaled scores and percentile ranks

Tables 2 to 8 display the frequency distributions of raw scores from all tests for the entire group aged 18 to 49, with the corresponding scaled scores and percentile ranks. In order to correctly read the tables, the first step is to identify the direct scores within the test and then the corresponding percentile rank.

INSERT TABLES 2 TO 8 APPROX HERE

Correlations with age, education, and sex

Table 9 shows correlation coefficients (r) and coefficients of determination (R^2) between the NNy battery items and the sociodemographic variables calculated through the percentile ranks. The education variable explained a significant percentage of variance ($\geq 5\%$) in most of the evaluated variables, while we observed a significant age effect only in the Corsi test the TMT A. We did not observe sex effects for any variable.

INSERT TABLE 9 APPROX HERE

Age, education, and sex adjustment tables

The regression coefficients were used to adjust variables by age and education (as sex resulted in a non-influencing variable) through the scaled scores_{adjusted} formula. The variables that needed to be adjusted by one or two factors are depicted; these factors represent a minimum of 5% variance. The tables should help the clinician to establish the required adjustment. Tables 10 to 13 show age and education factors to be applied to the scaled scores for those variables requi-

ring both adjustments. To obtain the final adjusted scaled score select age (top row) and years of education (left column). Table 14 displays education adjustment for those variables requiring only correction by this factor; these tables are used by selecting the variable 'years of education' to obtain the correction to be applied to the scaled scores. The adjustment tables show the scores that should be added or subtracted to the previously obtained scaled scores.

INSERT TABLES 10 TO 14 APPROX HERE

Test-retest evaluation of the NNY battery

Table 15 displays the test-retest reliability study of the NNY battery in a subsample of 32 young participants within an interval of one year. The intraclass correlation coefficients were statistically significant for all the evaluated tests ($P < 0.005$). Figure 1 illustrates the intraclass coefficients for each test determining the different reliability levels. A total of 21 variables out of 46 (45.7%) demonstrated an excellent reliability (around 0.9 or more), especially the Corsi span backward and total backward (0.92 and 0.94, respectively), the JLO total (0.97), the ROCF accuracy measures (all between 0.9-0.92) and type of execution (0.95), TMT B (0.95), TOL^{DX} measures (all between 0.93-0.96), and the progressive silhouettes of the VOSP (0.96).

INSERT TABLE 15 & FIGURE 1 APPROX. HERE

DISCUSSION

We provide complete normative data for the NEURONORMA neuropsychological battery in young, cognitively-normal Spanish adults (<50 years). In addition, our study describes the stability of performance after one year. The selected instruments are commonly-used neuropsychological tests covering attention, language, visual-perceptual abilities, constructional tasks, memory, and executive functions. Normalization was performed for all tests at the same time (co-normalization) and the scores transformed to a

common scale, thus enabling the direct comparison of performance of the different cognitive functions. The data provided by this study may therefore permit the identification of various neuropsychological syndromes in young adults by comparing the performance in different cognitive domains.

To date, the literature has described the effect of age on cognition, mainly when aged subjects were included in study samples (Heaton, Taylor, & Manly, 2003; Reitan & Wolfson, 1985, 1986; Wechsler, 1997a-b). In contrast, in this sample of young adults we have globally observed a clear influence of education on the performance of the tests whilst a significant effect of age was found only in the visuospatial span and the TMT A. Sex effect was very small ($\leq 4\%$) or practically absent ($< 1\%$) in all tests.

NORMATIVE DATA

Verbal span (Digits forward and backward)

In contrast to the preliminary study (Tamayo et al., 2012), there were no effects of any sociodemographic variable. The lack of an age effect coincides with previous studies that consider it influences performance of the task from 65 years on (Hickman, Howieson, Dame, Sexton, & Kaye, 2000; Wilde, Strauss, & Tulskey, 2004). In this case, the current data suggest do not to adjust by a sociodemographic variable. Such a finding does not coincide with the visuospatial span for which age and education should be used to adjust performance. Age has equally affected verbal and visuospatial working memory in other populations (Kumar & Priyadarshi, 2013), and has been reported to produce a global decline of both forward and backward span tasks (Hester, Kinsella, & Ong, 2004). Nevertheless, we only observed its effects on visuospatial span. Thus, apart from the fact that both tasks require differing execution, the lack of coincidence of the sociodemographic variables affecting them may be partially explained by different cognitive processes

(Donolato, Giofrè, & Mammarella, 2017; Kessels, van den Berg, Ruis, & Brands, 2008; Park, Lautenschlager, Hedden, Davidson, Smith, & Smith, 2002) and/or difficulty levels for the verbal and the visuospatial span.

Visuospatial Span (Corsi block tests)

Results from the visuospatial span demonstrated a clear effect of both age and education on the performance of three Corsi variables (span, total forward, and total backward); data from the original NN study in older subjects showed an education influence (Peña-Casanova et al., 2009g). In a similar manner to our study, in the preliminary sample (Tamayo et al., 2012) neither of the two sociodemographic variables affected the performance of the Corsi span backward. Our results confirm that the forward and backward span showed a distinct relationship with age and education. Sex had no effects.

Trail Making Test (TMT)

Several studies provide normative data for the TMT in a number of countries (Japan, Turkey, Portugal, Latin America, and the Czech Republic amongst others) although they differ in the sample characteristics and sociodemographic variables studied (Arango-Lasprilla et al., 2015; Lezak et al., 2012; Mitrushina, Boone, Razani, & D'Elia, 2005). Two studies provide normative data in Spanish for the TMT in older adults (del Ser Quijano et al., 2004; Peña-Casanova et al., 2009g) and another shows data for subjects aged 16-80 years (Periáñez et al., 2007). We observed an age and education influence on the TMT A, while the TMT B presented an influence of education only. In Latin American Spanish speaking samples, TMT scores strongly increase as age advances (Arango-Lasprilla et al., 2015), coinciding with our result that TMT corrections for age are recommended for this test. The influence of education on both parts coincides with the literature (Ashendorf, Jefferson, O'Connor, Chaisson, Green, & Stern, 2008; Giovagnoli,

Del Pesce, Mascheroni, Simoncelli, Laiacona, & Capitani, 1996; Periáñez et al., 2007; Rasmusson, Zonderman, Kawas, & Resnick, 1998; Tombaugh, 2004). In Latin American population, both TMT forms scores decrease linearly as a function of education, with some exceptions for some countries (i.e. Puerto Rico for TMT A) (Arango-Lasprilla et al., 2015). The varying influence of age on the two TMTs is in agreement with a previous study that suggested a decline in the TMT A from 40 years (Yeudall, Fromm, Reddon, & Stefanyk, 1986). No sex influence was reported in the current sample, and it has been shown to have little relation with TMT performance in adults (Arango-Lasprilla et al., 2015, Giovagnoli, Del Pesce, Mascheroni, Simoncelli, Laiacona, & Capitani, 1996; Periáñez et al., 2007; Tombaugh, 2004). In the older NN sample, age and education affected the score of TMT A and B, but sex was found to be unrelated to scores in this sample (Peña-Casanova et al., 2009g). Probably, the age effect in cognition and timing-related tests affected the results. The relationship of education on the TMT was stronger in the older NN sample, perhaps due to the difference in the years of education of the young and old NN samples. Data from Latin American samples

Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Performance on the SDMT is affected by educational level, confirming previous studies (Amato et al., 2006; Hsieh & Tori, 2007; Yeudall, Fromm, Reddon, & Stefanyk, 1986). There was no any influence of age as other authors reported (Jorm, Anstey, Christensen, & Rodgers, 2004). Nevertheless, some studies observed inconsistent sex effects (with women performing better) (Gilmore, Royer, & Gruhn, 1983; Lezak et al., 2012). We did not find any sex effect, results that concur with Gilmore et al. (1983). Again, our data coincide with the original NN study with an older sample in presenting an education effect, while in persons >50 there was

an influence of age with SDMT performance declining (Peña-Casanova et al., 2009g).

Boston Naming Test (BNT)

We found a clear effect of years of education on the BNT performance, coinciding with previous studies (Allegrì, Villavicencio, Taragano, Rymberg, Mangone, & Baumann, 1997; Ivnik, Malec, Smith, Tangalos, & Petersen, 1996; Neils et al., 1995; Ross, Lichtenberg, & Christensen, 1995; Tombaugh & Hubley, 1997; Welch, Doineau, Johnson, & King, 1996) and with the NN Project in older subjects (Peña-Casanova et al., 2009d). Age showed an effect, but not strong enough to consider an adjustment. This result partially agrees with the literature, as there is a previous study that does not consider age as a factor to control for (Farmer, 1990). Other studies in older samples, however, conclude differently, precisely because of the age of the participants (Fastenau, Denburg, & Mauer, 1998; Randolph, Lansing, Ivnik, Cullum, & Hermann, 1999; Zec, Burkett, Markwell, & Larsen, 2007a, 2007b). This is also the case of the original NN Project in older subjects (Peña-Casanova et al., 2009d). The age threshold for performance to be affected is not clear and ranges from 60 (Goodglass, 1980) to 80 years (Welch, Doineau, Johnson, & King, 1996). The fact that in the present work we did not find a clear influence of age whilst the original NN Project did, demonstrates that its influence appears at least beyond 50 years. No sex effect was found, similar to other studies (Fastenau, Denburg, & Mauer, 1998; Ivnik, Malec, Smith, Tangalos, & Petersen, 1996; Randolph, Lansing, Ivnik, Cullum, & Hermann, 1999; Zec, Burkett, Markwell, & Larsen, 2007a, 2007b) and the NN Project in older subjects (Peña-Casanova et al., 2009d). The trend of a clear influence of education, but not of age or sex, was already demonstrated in the preliminary sample with a small number of participants (Aranciva et al., 2012), and in other studies with similar sample sizes (Quiñones-Ubeda,

Peña-Casanova, Böhm, Gramunt-Fombuena, & Comas, 2004).

Token test (TT)

Previous studies have considered education as a critical factor for TT performance (Allegrì, Villavicencio, Taragano, Rymberg, Mangone, & Baumann, 1997; Gutbrod, Mager, Meier, & Cohen, 1985). Nevertheless, in contrast to the NEURONORMA Project in older subjects (Peña-Casanova et al., 2009d) and the NEURONORMA Project in young adults (small sample) (Aranciva et al., 2012), where education/age and education alone, respectively, influenced the performance of the TT, in the current sample we did not find an influence of any of the sociodemographic variables. The absence of a sex influence in this task has been previously reported (Sarno, Buonaguro, & Levita, 1985).

Judgment of Line Orientation (JLO)

In contrast to other authors, we did not find any sociodemographic influence on JLO performance. Other normative studies have already reported an influence of education (Lucas et al., 2005; Alegret, Vendrell, Junqué, Vallderiola & Tolosa, 2001; Woodard et al., 1996), age (Ivnik, Malec, Smith, Tangalos, & Petersen, 1996; Alegret, Vendrell, Junqué, Vallderiola & Tolosa, 2001) and sex (Basso & Lowery, 2004; Alegret, Vendrell, Junqué, Vallderiola & Tolosa, 2001; Peña-Casanova et al., 2009c; Venderploeg, LaLone, Greblo, & Schinka, 1997; Woodard et al., 1996) on JLO performance. However, in the case of the MOANS projects, there was a very low effect of age on the JLO, coinciding with our trend (Lucas et al., 2005; Steinberg, Bieliauskas, Smith, Langellotti, & Ivnik, 2005b). In the case of age, the differences in ranges amongst studies are crucial as there is a slope over 50 years. Nevertheless, its influence has not been confirmed in normative studies in other Spanish samples, probably because of these ranges (Alegret, Vendrell, Junqué, Vallderiola & Tolosa, 2001). An influence of sex

was, however, observed. Our results do not concur with the preliminary NN data that showed a sex influence (Calvo et al., 2013). In relation to the NN study in the sample (>50 years), we differ in terms of the effects of education and sex (Peña-Casanova et al., 2009c).

Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)

Three out of five FCSRT variables (total free recall, total recall, and delayed total recall) showed an influence of education. These results are similar to those observed in the preliminary study (Palomo et al., 2013) although we also observed that the delayed variable was affected by education. The influence of education on the FCSRT is controversial as some studies have reported an effect (Campo & Morales, 2004) and others not (Ivnik, Smith, Lucas, Tangalos, Kokmen, & Petersen, 1997). We did not find either an age or sex effect. An age effect has been previously reported (Campo & Morales, 2004; Labos, Trojanowski, & Ruiz, 2018) although these studies used different stimuli and a wide range of ages. The lack of a sex effect coincides with some of the literature (Labos, Trojanowski, & Ruiz, 2018), but other studies have reported an effect (Campo & Morales, 2004; Wiederholt, Cahn, Butters, Salmon, Kritz-Silverstein, & Barrett-Connor, 1993). The NN results in older subjects were similar, with a clear influence of education on the FCSRT (Peña-Casanova et al., 2009b).

Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF)

Results suggest an education effect on three of the ROCF tasks (copy accuracy, delayed memory accuracy, and recognition), coinciding with previous studies (Ardila & Roselli, 1989; Caffarra, Vezzadini, Dieci, Zonato, & Venneri, 2002; Pontón et al., 1996). The finding is partially in agreement with the preliminary study in which copy accuracy, and immediate/delayed memory were affected by education (Palomo et al., 2013). A

normative study in people aged 70-89 years (Machulda et al., 2007) showed no education effect on ROCF scores, probably due to the minimal education reported for such a sample (9 years). Age has been previously reported to affect ROCF recall (Ardila & Roselli, 1989; Ostrosky-Solis, Jaime, & Ardila, 1998), but no significant age or sex effects were found for any of the ROCF study variables. Our results support prior evidence that concludes that there is no sex effect (Boone, Lesser, Hill-Gutierrez, Berman, & D'Elia, 1993; Demsky, Carone, Burns, & Sellers, 2000; Pontón et al., 1996). Compared to results from the NN study of subjects aged >50 (Peña-Casanova et al., 2009b), we did not observe an age effect. The Normacog project based on a healthy Spanish population (del Pino, Peña, Schretlen, Ibarretxe-Bilbao, & Ojeda, 2015) evaluated the normative characteristics in this population of the Taylor Complex Figure (it is a parallel test to the ROCF, created for test-retest purposes, and it contains both copy and memory modalities), and they found that both age and education affected copy and memory, explaining from 25% to 36% of the performance variance in the sense the older and less educated, the worse the performance (del Pino, Peña, Ibarretxe-Bilbao, Schretlen, & Ojeda, 2015). In a very big American Spanish speaking sample (in approximately 4000 adults, 11 countries) (Rivera et al., 2015), education and age were again the variables used for adjustment in all countries both for copy and immediate recall scores, decreasing scores as age increased and increasing scores as education increased. Sex was only considered for adjustments for immediate recall normative data for the Honduras sample. Our findings are consistent with a lack of a global sex effect on such variables. Probable differences in sample sizes between this study and ours are influencing the possible age effects in this test.

Verbal fluency

The NEURONORMA is the first study presenting data for a wide range of verbal fluency tests administered to a sample of adults <50 years. From the ten fluency tasks, three semantic fluency tasks (animals, fruit and vegetables, and kitchen tools), six formal phonemic tasks (words beginning with “p”, “m” and “r”, excluded “a”, “e” and “s”) and the verb fluency task presented a clear influence of education. This coincides with results from other Spanish samples <50 years (Buriel, Gramunt, Bohm, Rodes, & Peña-Casanova, 2004; Villodre et al., 2006). In contrast, in the literature if the influence of sex on phonemic fluency in Spanish-speaking subjects has been reported (Rivera, Olabarieta-Landa, Van der Elst, González, Rodríguez-Agudelo, Aguayo-Arelis et al., 2019). Again, no significant age or sex effects on verbal fluency performance were detected. Our data coincide with a previous study that considers education as a more sensitive factor than age to predict verbal fluency performance (Tombaugh, Kozak, & Rees, 1999). Previous literature has reported a significant influence of age and education (Acevedo et al., 2000; Kavé, 2005; Loonstra, Tarlow, & Sellers, 2001), highlighting a stronger effect of age on semantic verbal fluency than on formal verbal fluency (Gladysjo, Schuman, Evans, Peavy, Miller, & Heaton, 1999; Kavé, 2005), and sex (Acevedo et al., 2000; Loonstra, Tarlow, & Sellers, 2001). A number of normative studies in subjects >50 years have been based on the influence of age and sex on verbal fluency (Mitrushina, Boone, Razani, & D’Elia, 2005), nevertheless, some authors postulate that such normative data cannot be applied to younger samples (Lucas et al., 2005) and they require specific normative data. Comparing our results with those from the NN study for individuals >50 years (Peña-Casanova et al., 2009f), it can be observed that the age effect is found in older subjects as reported by the authors in the 9 verbal fluency tests. It is possible that the

younger age of our sample made it difficult to observe this phenomenon, as the effects of ageing on verbal fluency performance begins in middle-age. In terms of education, both samples (> and < 50 years) presented similar results.

Letter-Number Sequencing (LNS)

In a similar manner to the preliminary study (Tamayo et al., 2012) and the original NN study data (Peña-Casanova et al., 2009g), there was a significant effect of education on the score of the LNS test. Neither age nor sex were significant factors.

Stroop Color-Word Interference Test

Previous studies have shown a clear effect of age in the Stroop test (Bryan & Luszcz, 2000; Cohn, Dustman, & Bradford, 1984; Lucas et al., 2005; Moering, Schinka, Mortimer, & Graves, 2004; Peña-Casanova et al., 2009e; Uttl & Graf, 1997; Van der Elst, Van Boxtel, Van Breukelen, & Jolles, 2006), however our results did not find such effect in any of the Stroop variables, corroborating the results from a preliminary study with a smaller sample (Rognoni et al., 2013). This may be explained by the differences in the age of the participants. It appears therefore that the execution of the test significantly changes as age increases from 50 years. The education factor was significant in the part of the words and the interference words-colors, coinciding with previous studies in young samples (Attix et al., 2009; Zalonis et al., 2009). As previously reported in other European studies (Greece) (Zalonis et al., 2009), we also observed a more marked effect of education in the part of words with respect to that of colors. Previous research on the influence of education provides no clear or conclusive data, as some studies demonstrated a relationship between education in elderly samples and the subject’s score only in the interference part of the test (Anstey, Matters, Brown, & Lord, 2000; Ivnik, Malec, Smith, Tangalos, & Petersen, 1996; Lucas et al., 2005;

Moering, Schinka, Mortimer, & Graves, 2004; Peña-Casanova et al., 2009e; Rodríguez-Aranda & Sundet, 2006; Steinberg, Biliauskas, Smith, & Ivnik, 2005a; Van der Elst, Van Boxtel, Van Breukelen, & Jolles, 2006). Other researchers have also detected effects of education on the three variables evaluated by the test (Seo et al., 2008). In younger samples the effects of education have been found on the color and interference sections (Attix et al., 2009). Again, sex was not a significant factor in the performance of the test. Nevertheless, the sex effect is inconclusive as there are studies reporting a lack such effects in both old and young populations (Anstey, Matters, Brown, & Lord, 2000; Ivnik, Malec, Smith, Tangalos, & Petersen, 1996; Peña-Casanova et al., 2009e; Van der Elst, Van Boxtel, Van Breukelen, & Jolles, 2006), while other studies postulate sex-related performance differences (Moering, Schinka, Mortimer, & Graves, 2004; Peretti, 1971; Van der Elst, Van Boxtel, Van Breukelen, & Jolles, 2006).

Tower of London Drexel University version (TOL^{DX})

Whilst there are various studies examining the influence of sociodemographic factors on TOL^{DX} performance there is no normative literature concerning the Spanish population and this test. We have only found an effect of education on TOL^{DX} total movements in individuals <50 years as was reported for the older NN sample (Peña-Casanova et al., 2009e). Older individuals have, however, also shown an influence of education in total correct movements, total execution time, and completion time. Age influenced performance in total execution time and completion time in older NN subjects. Sex did not have a significant impact on the scores of the test for both NN samples. Research on age effects provides ambiguous results as some studies affirm an absence of influence (Sullivan, Riccio, & Castillo, 2009) whilst for others there is a clear effect on TOL^{DX} performance (Andrés & Van der Linden, 2000; Kri-

korian, Bartok, & Gay, 1994; Peña-Casanova et al., 2012; Peña-Casanova et al., 2009e). Although there are scarce data with regard to sex effects on TOL^{DX} test results, the NN preliminary study in young adult subjects did confirm an effect (Peña-Casanova et al., 2009e).

Visual Object and Space Perception Battery (VOSP)

VOSP position discrimination was the only variable influenced by education. No other sociodemographic effects were found for the rest of the VOSP variables. Some literature reports no sex effects (López-Villalobos, Serrano-Pintado, Andrés-De Llano, Sánchez-Mateos, Alberola-López, & Sánchez-Azón, 2010; Van der Elst, Van Boxtel, Van Breukelen, & Jolles, 2006) and previous literature describing the influence of education is weak (Lezak et al., 2012; Van der Elst, Van Boxtel, Van Breukelen, & Jolles, 2006). However, age has been reported to influence VOSP performance (Lezak et al., 2012; Van der Elst et al., 2006). The divergence between these studies and ours may be explained by the age ranges and the fact that the decline in performance depends on greater age.

RELIABILITY OF THE NNY BATTERY TESTS

The evaluation of the NNY battery test reliability shows that the intraclass correlation coefficients were statistically significant for all the evaluated tests ($P < 0.005$). A total of 21 variables out of 46 (45.7%) demonstrated an excellent reliability (around ≥ 0.9) being the highest values for the backward and total backward Corsi span (0.92 and 0.94, respectively), the JLO total (0.97), the ROCF accuracy measures (all between 0.9-0.92) and type of execution (0.95), TMT B (0.95), TOL^{DX} measures (all between 0.93-0.96), and the progressive silhouettes of the VOSP (0.96).

CONCLUSIONS

We provide complete, normative data that will be useful for evaluating different neu-

ropsychological functions in young Spanish adults (<50 years). We also present reliability data for the NNy battery. We include scaled score conversion and adjustment tables for an objective reference to compare performances among tests. This study corroborates the clear effect of education on most of the NNy battery tasks, highlighting the minimal age and sex effects on the performance. Most of the measures showed high test-retest reliability after one year.

FUNDING

The current study has received no funding.

CONFLICT OF INTEREST

None declared.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to express their gratitude to the study participants, without whom this research would have not been possible.

REFERENCES

- Acevedo, A., Loewenstein, D. A., Barker, W. W., Harwood, D. G., Luis, C., Bravo, M., et al. (2000). Category fluency test: normative data for English- and Spanish-speaking elderly. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 6, 760-769.
- Alegret, M., Vendrell, P., Junqué, C., Vallde-riola, F. & Tolosa, E. (2001). Visuospatial deficits in Parkinson's disease assessed by judgment of line orientation test: error analyses and practice effects. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23, 592-598.
- Allegrì, R. F., Villavicencio, A. F., Taragano, F. E., Rymberg, S., Mangone, C. A., & Baumann, D. (1997). Spanish boston naming test norms. *The Clinical Neuropsychologist*, 11, 416-420.
- Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Ricchiuti, L., De Caro, M. F., et al. (2006). The Rao's Brief Repeatable Battery and Stroop Test: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population. *Multiple Sclerosis*, 12, 787-793.
- Andrés, P., & Van der Linden, M. (2000). Age-related differences in supervisory attentional system functions. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 55, 373-380.
- Anstey, K. J., Matters, B., Brown, A. K., & Lord, S. R. (2000). Normative data on neuropsychological tests for very old adults living in retirement villages and hostels. *The Clinical Neuropsychologist*, 14, 309-317.
- Aranciva, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., et al. (2012). Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults project): Norms for the Boston Naming Test and the Token Test. *Neurologia*, 27, 394-399.
- Arango-Lasprilla, J.C., Rivera, D., Aguayo, A., Rodríguez, W., Garza, M.T., Saracho, C.P., et al. (2015). Trail Making Test: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*, 37, 639-661.
- Ardila, A., & Rosselli, M. (1989). Neuropsychological characteristics of normal aging. *Developmental Neuropsychology*, 5, 307-320.
- Ashendorf, L., Jefferson, A. L., O'Connor, M. K., Chaisson, C., Green, R. C., & Stern, R. A. (2008). Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23, 129-137.
- Attix, D. K., Story, T. J., Chelune, G. J., Ball, J. D., Stutts, M. L., Hart, R. P., et al. (2009). The prediction of change: normative neuropsychological trajectories. *The Clinical Neuropsychologist*, 23, 21-38.
- Basso, M. R., & Lowery, N. (2004). Global-local visual biases correspond with visual-spatial orientation. *Journal of Clin-*

- ical and Experimental Neuropsychology*, 26, 24-30.
- Benton, A., Hannay, H. J., & Varney, N. R. (1975). Visual perception of line direction in patients with unilateral brain disease. *Neurology*, 25, 907-910.
- Benton, AL, Silvan, A., Hamsher, K., Varney, N., & Spreen, O. (1994). *Contributions to neuropsychological assessment*. New York, NY: Oxford University Press.
- Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernández, G., et al. (2001). Clinical validity of the «mini-mental state» for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*, 39, 1150-1157.
- Böhm, P., Peña-Casanova, J., Aguilar, M., Hernández, G., Sol, J. M., & Blesa, R. (1998). Clinical validity and utility of the interview for deterioration of daily living in dementia for Spanish-speaking communities NORMACODEM Group. *International Psychogeriatrics*, 10, 261-270.
- Boone, K. B., Lesser, I. M., Hill-Gutierrez, E., Berman, N. G., & D'Elia, L. F. (1993). Rey-osterrieth complex figure performance in healthy, older adults: Relationship to age, education, sex, and IQ. *Clinical Neuropsychologist*, 7, 22-28.
- Bryan, J., & Luszcz, M. A. (2000). Measurement of executive function: considerations for detecting adult age differences. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 40-55.
- Buriel, Y., Gramunt, N., Bohm, P., Rodes, E., & Pena-Casanova, J. (2004). [Verbal fluency: preliminary normative data in a Spanish sample of young adults (20-49 years of age)]. *Neurologia*, 19, 153-159.
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6, 433-440.
- Buschke, H., Kuslansky, G., Katz, M., Stewart, W. F., Sliwinski, M. J., Eckholdt, H. M., et al. (1999). Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology*, 52, 231-238.
- Buschke, H. (1973). Selective reminding for analysis of memory and learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 12, 543-550.
- Caffarra, P., Vezzadini, G., Dieci, F., Zonato, E., & Venneri, A. (2002). Rey-Osterrieth complex figure: normative values in an Italian population sample. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 22, 443-447.
- Calvo, L., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., et al. (2013). Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for the Visual Object and Space Perception Battery and Judgment of Line Orientation tests. *Neurologia*, 28, 153-159.
- Campo, P., & Morales, M. (2004). Normative data and reliability for a Spanish version of the verbal Selective Reminding Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 421-435.
- Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Calvo, L., et al. (2013). Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for verbal fluency tests. *Neurologia*, 28, 33-40.
- Cohn, N. B., Dustman, R. E., & Bradford, D. C. (1984). Age-related decrements in Stroop Color Test performance. *Journal of Clinical Psychology*, 40, 1244-1250.
- Crawford, J., Wright, R., & Bate, A. (1995). Verbal, figural and ideational fluency in CHI. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1, 321.
- Culbertson, W., & Zillmer, E. (2001). *Tower of London-Drexel University. TOLDX*. North Tonawanda, NY: Multihealth Systems.
- De Renzi, E., & Faglioni, P. (1978). Normative data and screening power of a short-

- ened version of the Token Test. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 14, 41-49.
- del Pino, R., Peña, J., Ibarretxe-Bilbao, N., Schretlen, D.J., & Ojeda, N. (2015). Taylor Complex Figure test administration and correction according to a normalization and standardization process in Spanish population. *Revista de Neurología*, 61, 395-404.
- del Pino, R., Peña, J., Schretlen, D.J., Ibarretxe-Bilbao, N., & Ojeda, N. (2015). Multisite study for norming and standardizing neuropsychological instruments in healthy people for Spanish population: methods and characteristics of Normacog project. *Revista de Neurología*, 61, 57-65.
- del Ser Quijano, T., García de Yébenes, M. J., Sánchez Sánchez, F., Frades Payo, B., Rodríguez Laso, A., Bartolomé Martínez, M. P., et al. (2004). [Cognitive assessment in the elderly. Normative data of a Spanish population sample older than 70 years]. *Medicina Clínica*, 122, 727-740.
- Demsky, Y., Carone, D. A., Burns, W. J., & Sellers, A. (2000). Assessment of visual-motor coordination in 6- to 11-yr-olds. *Perceptual and Motor Skills*, 91, 311-321.
- Donolato, E., Giofrè, D., & Mammarella, I. C. (2017). Differences in Verbal and Visuospatial Forward and Backward Order Recall: A Review of the Literature. *Frontiers in Psychology*, 8, 663.
- Farmer, A. (1990). Performance of normal males on the Boston naming test and the word test. *Aphasiology*, 4, 293-296.
- Fastenau, P. S., Denburg, N. L., & Mauer, B. A. (1998). Parallel short forms for the Boston Naming Test: psychometric properties and norms for older adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20, 828-834.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Gilmore, G. C., Royer, F. L., & Gruhn, J. J. (1983). Age differences in symbol-digit substitution task performance. *Journal of Clinical Psychology*, 39, 114-124.
- Giovagnoli, A. R., Del Pesce, M., Mascheroni, S., Simoncelli, M., Laiacona, M., & Capitani, E. (1996). Trail making test: normative values from 287 normal adult controls. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 17, 305-309.
- Gladsjo, J. A., Schuman, C. C., Evans, J. D., Peavy, G. M., Miller, S. W., & Heaton, R. K. (1999). Norms for letter and category fluency: demographic corrections for age, education, and ethnicity. *Assessment*, 6, 147-178.
- Golden, C. (1978). *Stroop Color and Word Test*. Chicago (USA): Stoeling Company.
- Goodglass, H. (1980). Disorders of naming following brain injury. *American Scientist*, 68, 647-655.
- Grant, I., & Adams, K. (2009). *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric and neuromedical disorders* (3th ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Gutbrod, K., Mager, B., Meier, E., & Cohen, R. (1985). Cognitive processing of tokens and their description in aphasia. *Brain and Language*, 25, 37-51.
- Heaton, R., Taylor, M., & Manly, J. (2003). Demographic effects and use of demographically corrected norms with the WAIS-III and WMS-III. In *Clinical interpretation of the WAIS-III and WMS-III*. (pages 181-210). San Diego, CA: Academic Press.
- Herrera-Guzmán, I., Peña-Casanova, J., Lara, J. P., Gudayol-Ferré, E., & Böhm, P. (2004). Influence of age, sex, and education on the Visual Object and Space Perception Battery (VOSP) in a healthy normal elderly population. *The Clinical Neuropsychologist*, 18, 385-394.
- Hester, R. L., Kinsella, G. J., & Ong, B. (2004). Effect of age on forward and backward

- span tasks. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 10, 475-481.
- Hickman, S. E., Howieson, D. B., Dame, A., Sexton, G., & Kaye, J. (2000). Longitudinal analysis of the effects of the aging process on neuropsychological test performance in the healthy young-old and oldest-old. *Developmental Neuropsychology*, 17, 323-337.
- Hsieh, S.L. J., & Tori, C. D. (2007). Normative data on cross-cultural neuropsychological tests obtained from Mandarin-speaking adults across the life span. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22, 283-296.
- Ivnik, R. J., Smith, G. E., Lucas, J. A., Tangalos, E. G., Kokmen, E., & Petersen, R. C. (1997). Free and cued selective reminding test: MOANS norms. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 676-691.
- Ivnik, R. J., Malec, J. F., Smith, G. E., Tangalos, E. G., & Petersen, R. C. (1996). Neuropsychological tests' norms above age 55: COWAT, BNT, MAE token, WRAT-R reading, AMNART, STROOP, TMT, and JLO. *The Clinical Neuropsychologist*, 10, 262-278.
- Ivnik, R. J., Malec, J. F., Smith, G. E., Tangalos, E. G., Petersen, R. C., Kokmen, E., et al. (1992). Mayo's older americans normative studies: WAIS-R norms for ages 56 to 97. *Clinical Neuropsychologist*, 6, 1-30.
- Jorm, A. F., Anstey, K. J., Christensen, H., & Rodgers, B. (2004). Gender differences in cognitive abilities: The mediating role of health state and health habits. *Intelligence*, 32, 7-23.
- Kaplan, E., Fein, D., Morris, R., & Delis, D. (1991). *WAIS-R as a neuropsychological instrument*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (2001). *The Boston Naming Test*. (2nd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Kavé, G. (2005). Phonemic fluency, semantic fluency, and difference scores: normative data for adult Hebrew speakers. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27, 690-699.
- Kessels, R. P. C., van den Berg, E., Ruis, C., & Brands, A. M. A. (2008). The backward span of the Corsi Block-Tapping Task and its association with the WAIS-III Digit Span. *Assessment*, 15, 426-434.
- Koo, T. K., & Li, M. Y. (2016). A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of Chiropractic Medicine*, 15, 155-163.
- Krikorian, R., Bartok, J., & Gay, N. (1994). Tower of London procedure: a standard method and developmental data. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 840-850.
- Kumar, N., & Priyadarshi, B. (2013). Differential Effect of Aging on Verbal and Visuo-Spatial Working Memory. *Aging and Disease*, 4, 170-177.
- Labos, E., Trojanowski, S., & Ruiz, C. (2018). Prueba de recuerdo libre/facilitado con recuerdo inmediato. Versión Verbal de la FCSRT-IR. Adaptación y Normas en lengua española. *Revista Neurológica Argentina*, 33, 50-66.
- Ladera, V., Perea, M.V., García, R., Prieto, G., & Delgado, A.R. *The 5 Objects Test: Normative data from a Spanish community sample. NeuroRehabilitation*, 44, 451-456
- Lezak, M., Howieson, D., Bigler, E., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5th ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Loonstra, A. S., Tarlow, A. R., & Sellers, A. H. (2001). COWAT metanorms across age, education, and gender. *Applied Neuropsychology*, 8, 161-166.
- López-Villalobos, J. A., Serrano-Pintado, I., Andrés-De Llano, J. M., Sánchez-Mateos, J. D., Alberola-López, S., & Sánchez-Azón, M. I. (2010). [Usefulness of the Stroop test in attention deficit hyperac-

- tivity disorder]. *Revista de Neurologia*, 50, 333-340.
- Lucas, J. A., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Ferman, T. J., Willis, F. B., Petersen, R. C., et al. (2005). Mayo's Older African Americans Normative Studies: norms for Boston Naming Test, Controlled Oral Word Association, Category Fluency, Animal Naming, Token Test, WRAT-3 Reading, Trail Making Test, Stroop Test, and Judgment of Line Orientation. *The Clinical Neuropsychologist*, 19, 243-269.
- Machulda, M. M., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Ferman, T. J., Boeve, B. F., Knopman, D., et al. (2007). Mayo's Older Americans Normative Studies: Visual Form Discrimination and copy trial of the Rey-Osterrieth Complex Figure. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29, 377-384.
- Mitrushina, M., Boone, K., Razani, J., & D'Elia, L. (2005). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment* (2nd ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Moering, R. G., Schinka, J. A., Mortimer, J. A., & Graves, A. B. (2004). Normative data for elderly African Americans for the Stroop Color and Word Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 61-71.
- Neil, V. (2000). *Cross-cultural neuropsychological assessment, Theory and practice*. Mahwah, NY: Lawrence Erlbaum.
- Neils, J., Baris, J. M., Carter, C., Dell'aira, A. L., Nordloh, S. J., Weiler, E., et al. (1995). Effects of age, education, and living environment on Boston Naming Test performance. *Journal of Speech and Hearing Research*, 38, 1143-1149.
- Osterrieth, P. (1944). [Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et la mémoire]. *Archives de Psychologie*, 30, 206-356.
- Ostrosky-Solis, F., Jaime, R. M., & Ardila, A. (1998). Memory abilities during normal aging. *The International Journal of Neuroscience*, 93, 151-162.
- Palomo, R., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., et al. (2013). Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure (copy and memory) and Free and Cued Selective Reminding Test. *Neurologia*, 28, 226-235.
- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and Aging*, 17, 299-320.
- Partington, J., & Leiter, R. (1949). Leiter R. Partington's pathways test. *The Psychological Service Center Bulletin*, 1, 19-20.
- Peña-Casanova, J. (2005). Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. In *Test Barcelona Revisado*. Barcelona: Masson.
- Peña-Casanova, J., Casals-Coll, M., Quintana, M., Sánchez-Benavides, G., Rognoni, T., Calvo, L., et al. (2012). [Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults Project): methods and characteristics of the sample]. *Neurologia*, 27, 253-260.
- Peña-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gómez-Ansón, B., Oliva, R., et al. (2009a). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): methods and sample characteristics. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 307-319.
- Peña-Casanova, J., Gramunt-Fombuena, N., Quiñones-Ubeda, S., Sánchez-Benavides, G., Aguilar, M., Badenes, D., et al. (2009b). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Rey-Osterrieth complex figure (copy and memory), and free and cued selective reminding test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 371-393.
- Peña-Casanova, J., Quintana-Aparicio, M., Quiñones-Ubeda, S., Aguilar, M., Moli-nuevo, J. L., Serradell, M., et al. (2009c).

- Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the visual object and space perception battery-abbreviated, and judgment of line orientation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 355-370.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Aguilar, M., Casas, L., Molinuevo, J. L., et al. (2009d). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for Boston naming test and token test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 343-354.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana, M., Aguilar, M., Molinuevo, J. L., et al. (2009e). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Stroop color-word interference test and the Tower of London-Drexel. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24, 413-429.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., et al. (2009f). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 395-411.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L., et al. (2009g). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 321-341.
- Peretti, P. O. (1971). Effects of noncompetitive, competitive instructions, and sex on performance in a color-word interference task. *The Journal of Psychology*, 79, 67-70.
- Periáñez, J. A., Ríos-Lago, M., Rodríguez-Sánchez, J. M., Adrover-Roig, D., Sánchez-Cubillo, I., Crespo-Facorro, B., et al. (2007). Trail Making Test in traumatic brain injury, schizophrenia, and normal ageing: sample comparisons and normative data. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22, 433-447.
- Pontón, M. O., Satz, P., Herrera, L., Ortiz, F., Urrutia, C. P., Young, R., et al. (1996). Normative data stratified by age and education for the Neuropsychological Screening Battery for Hispanics (NeS-BHIS): Initial report. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 2, 96-104.
- Quiñones-Ubeda, S., Peña-Casanova, J., Böhm, P., Gramunt-Fombuena, N., & Comas, L. (2004). [Preliminary normative data for the second edition of the Boston Naming Test for young Spanish adults]. *Neurologia*, 19, 248-253.
- Ramier, A. M., & Hécaen, H. (1970). [Respective rôles of frontal lesions and lesion lateralization in «verbal fluency» deficiencies]. *Revue Neurologique*, 123, 17-22.
- Randolph, C., Lansing, A. E., Ivnik, R. J., Cullum, C. M., & Hermann, B. P. (1999). Determinants of confrontation naming performance. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 14, 489-496.
- Rasmusson, X., Zonderman, A., Kawas, C., & M. Resnick, S. (1998). Effects of Age and Dementia on the Trail Making Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 12, 169-178.
- Reitan, R., & Wolfson, D. (1949). In *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery. Theory and clinical interpretation* (2nd ed.), pages 9-20. Tucson, AZ: Neuropsychology Press.
- Reitan, R., & Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. Theory and clinical interpretation*. Tucson, AZ: Neuropsychology Press.

- Reitan, R., & Wolfson, D. (1986). *The Halsted-Reitan Neuropsychological Test Battery and aging*. New York, NY: Haworth Press.
- Rey, A. (1941). [L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique]. *Archives de Psychologie*, 28, 286-340.
- Rivera, D., Olabarrieta-Landa, L., Van der Elst, W., González, I., Rodríguez-Agudelo, Y., Aguayo-Arelis A. et al. (2019). Normative data for verbal fluency in healthy Latin American adults: Letter M, and fruits and occupations categories. *Neuropsychology*, 33, 287-300
- Rivera, D., Perrin, P.B., Morlett-Paredes, A., Galarza-del-Angel, J., Martínez, C., Garza, M.T., et al. (2015). Rey-Osterrieth Complex Figure – copy and immediate recall: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*, 37, 677-698.
- Rodríguez-Aranda, C., & Sundet, K. (2006). The frontal hypothesis of cognitive aging: factor structure and age effects on four frontal tests among healthy individuals. *The Journal of Genetic Psychology*, 167, 269-287.
- Rognoni, T., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Calvo, L., et al. (2013). Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for Stroop Color-Word Interference and Tower of London-Drexel University tests. *Neurologia*, 28, 73-80.
- Rosen, W. G., Terry, R. D., Fuld, P. A., Katzman, R., & Peck, A. (1980). Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Annals of Neurology*, 7, 486-488.
- Ross, T. P., Lichtenberg, P. A., & Christensen, B. K. (1995). Normative data on the Boston naming test for elderly adults in a demographically diverse medical sample. *The Clinical Neuropsychologist*, 9, 321-325.
- Sarno, M. T., Buonaguro, A., & Levita, E. (1985). Gender and recovery from aphasia after stroke. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 173, 605-609.
- Seo, E. H., Lee, D. Y., Choo, I. H., Kim, S. G., Kim, K. W., Youn, J. C., et al. (2008). Normative study of the Stroop Color and Word Test in an educationally diverse elderly population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23, 1020-1027.
- Smith, A. (1973). *Digit Modalities Test Manual*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Steinberg, B. A., Bieliauskas, L. A., Smith, G. E., & Ivnik, R. J. (2005a). Mayo's Older Americans Normative Studies: Age- and IQ-Adjusted Norms for the Trail-Making Test, the Stroop Test, and MAE Controlled Oral Word Association Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 19, 329-377.
- Steinberg, B. A., Bieliauskas, L. A., Smith, G. E., Langellotti, C., & Ivnik, R. J. (2005b). Mayo's Older Americans Normative Studies: Age- and IQ-Adjusted Norms for the Boston Naming Test, the MAE Token Test, and the Judgment of Line Orientation Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 19, 280-328.
- Strauss, E., Sherman, E., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary* (3rd ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Stroop, J.R.(1992). Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. *Journal of Experimental Psychology: General*, 121, 15-23.
- Sullivan, J. R., Riccio, C. A., & Castillo, C. L. (2009). Concurrent validity of the tower tasks as measures of executive function in adults: a meta-analysis. *Applied Neuropsychology*, 16, 62-75.
- Tamayo, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., et al. (2012). [Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults Project): norms for the verbal span, visu-

- ospatial span, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test and Symbol Digit Modalities Test]. *Neurologia*, 27, 319-329.
- Teunisse, S., Derix, M. M., & van Crevel, H. (1991). Assessing the severity of dementia. Patient and caregiver. *Archives of Neurology*, 48, 274-277.
- Tombaugh, T. N., & Hubley, A. M. (1997). The 60-item Boston Naming Test: norms for cognitively intact adults aged 25 to 88 years. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 922-932.
- Tombaugh, T. N., Kozak, J., & Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 14, 167-177.
- Tombaugh, Tom N. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 203-214.
- Torres, V.L., Vila-Castelar, C., Bocanegra, Y., Baena, A., Gúzman-Vélez, E., Aguirre-Acevedo, D.C. et al. (2019). Normative data stratified by age and education for a Spanish neuropsychological test battery: Results from the Colombian Alzheimer's prevention initiative registry. *Applied Neuropsychology: Adult*, 23, 1-15
- Uttl, B., & Graf, P. (1997). Color-Word Stroop test performance across the adult life span. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 405-420.
- Van der Elst, W., Van Boxtel, M. P. J., Van Breukelen, G. J. P., & Jolles, J. (2006). The Stroop color-word test: influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment*, 13, 62-79.
- Venderploeg, R. D., LaLone, L. V., Greblo, P., & Schinka, J. A. (1997). Odd-even short forms of the Judgment of Line Orientation Test. *Applied Neuropsychology*, 4, 244-246.
- Villodre, R., Sánchez-Alfonso, A., Brines, L., Núñez, A. B., Chirivella, J., Ferri, J., et al. (2006). [Verbal fluency tasks in a Spanish sample of young adults (20-49 years of age): normative data of clustering and switching strategies]. *Neurologia*, 21, 124-130.
- Warrington, E., & James, M. (1991). *Object and Space Perception Battery*. Suffolk: Thames Valley Test Co.
- Wechsler, D. (1997a). *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III). Administration and scoring manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1997b). *Wechsler Memory Scale-Third Edition (WMS-III). Administration and scoring manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (2004). *Escala de memoria Wechsler-III. Manual técnico*. Madrid: TEA Ediciones.
- Weeks, A., Swerissen, H., & Belfrage, J. (2007). Issues, challenges, and solutions in translating study instruments. *Evaluation Review*, 31, 153-165.
- Welch, L. W., Doineau, D., Johnson, S., & King, D. (1996). Educational and gender normative data for the Boston Naming Test in a group of older adults. *Brain and Language*, 53, 260-266.
- Wiederholt, W. C., Cahn, D., Butters, N. M., Salmon, D. P., Kritz-Silverstein, D., & Barrett-Connor, E. (1993). Effects of Age, Gender and Education on Selected Neuropsychological Tests in an Elderly Community Cohort. *Journal of the American Geriatrics Society*, 41, 639-647.
- Wilde, N. J., Strauss, E., & Tulskey, D. S. (2004). Memory span on the Wechsler Scales. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26, 539-549.
- Wong, T., Strickland, T., Fletcher-Janzen, E., Ardila, A., & Reynolds, C. (2000). Theoretical and practical issues in the neuropsychological assessment and treatment of culturally dissimilar patients. In *Handbook of cross-cultural neuropsychology*. (pages 3-18). New York, NY: Kluwer Academic.

- Woodard, J. L., Benedict, R. H., Roberts, V. J., Goldstein, F. C., Kinner, K. M., Capruso, D. X., et al. (1996). Short-form alternatives to the Judgment of Line Orientation Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *18*, 898-904.
- World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. (1997). *JAMA*, *277*, 925-926.
- Yeudall, L. T., Fromm, D., Reddon, J. R., & Stefanyk, W. O. (1986). Normative data stratified by age and sex for 12 neuropsychological tests. *Journal of Clinical Psychology*, *42*, 918-946.
- Zalonis, I., Christidi, F., Bonakis, A., Kararizou, E., Triantafyllou, N. I., Paraskevas, G., et al. (2009). The stroop effect in Greek healthy population: normative data for the Stroop Neuropsychological Screening Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *24*, 81-88.
- Zec, R. F., Burkett, N. R., Markwell, S. J., & Larsen, D. L. (2007a). A cross-sectional study of the effects of age, education, and gender on the Boston Naming Test. *The Clinical Neuropsychologist*, *21*, 587-616.
- Zec, R. F., Burkett, N. R., Markwell, S. J., & Larsen, D. L. (2007b). Normative data stratified for age, education, and gender on the Boston Naming Test. *The Clinical Neuropsychologist*, *21*, 617-637.

TABLES

TABLE 1. SAMPLE CHARACTERISTICS

| | N=265 |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Sociodemographic characteristics | |
| Age: years (mean [SD] [range]) | 36.6 (9.7) [18-49] |
| Sex: number of females (n [%]) | 129 (49%) |
| Years of education (mean [SD] [range]) | 13.1 (3.4) [8-20] |
| Civil status (n [%]) | |
| Single | 117 (44%) |
| Married/ with a partner | 118 (45%) |
| Separated/ divorced | 27 (10%) |
| Widowed | 3 (1%) |
| Mother tongue (n [%]) | |
| Spanish | 208 (78%) |
| Catalan | 43 (16%) |
| Basque | 11 (4%) |
| Galician | 3 (2%) |
| Bilingualism, yes (n [%]) | 100 (38%) |
| Clinical data/Inclusion criteria (n [%] [range]) | |
| MMSE | 29.8 (0.4) [27-30] |
| MIS | 8.7 (0.4) [6-8] |
| Modified Hachinski Ischemic Scale | 0.0 (0.05) [0-2] |
| IDDD | 33.0 (0.0) [33] |
| Absence of family dementia history (n [%]) | 212 (80%) |
| Healthy habits (n [%]) | |
| Coffee | 184 (69%) |
| Tobacco | 117 (44%) |
| Alcohol | |
| <1 glass/day | 161 (61%) |
| 1-2 glass/day | 38 (14%) |
| >2 glass/day | 2 (1%) |
| Other family mental disorder history (n 1st grade/n 2nd grade [%]) | |
| Alzheimer | 17/21 (6%/8%) |
| Parkinsonism | 3/6 (1%/2%) |

| | |
|--------------------------------------------------------|-------------|
| Other dementia | 2 (1%) |
| Down syndrome | 2/4 (1%/2%) |
| Personal medical history ^a (n [%]) | |
| Depression and/or anxiety | 6 (2%) |
| Headache | 8 (3%) |
| Asthma | 6 (2%) |
| Thyroid disease | 6 (2%) |
| Hyperlipidemia | 8 (3%) |
| Ulcer/gastritis | 6 (2%) |
| Arrhythmia | 5 (2%) |
| Current pharmacological treatment ^a (n [%]) | |
| Antidepressive and/or anxiolytics | 6 (2%) |
| Bronchodilators | 5 (2%) |
| Substitute hormone therapy | 5 (2%) |
| Corticoids | 4 (2%) |
| Thyroid treatment | 4 (2%) |
| Other treatments | 18 (7%) |

IDDD: Interview for the Deterioration of Daily Living in Dementia; Max: Maximum; Min: Minimum; MIS: Memory Impairment Screen; MMSE: Mini Mental State Examination; SD: Standard Deviation

^aAntecedents reported in the $\geq 2\%$ of the population

TABLE 2. SCALED SCORES AND PERCENTILES CORRESPONDING TO THE BNT AND TOKEN TESTS

| NN scaled score | Percentile range | BNT total | Token test total |
|--------------------|------------------|-----------|------------------|
| 2 | <1 | ≤39 | ≤32.5 |
| 3 | 1 | 40 | 33 |
| 4 | 2 | 41-43 | 33.5 |
| 5 | 3-5 | 44-45 | - |
| 6 | 6-10 | 46-47 | 34 |
| 7 | 11-18 | 48-49 | 34.5 |
| 8 | 19-28 | 50 | - |
| 9 | 29-40 | 51-52 | 35.5 |
| 10 | 41-59 | 53-54 | - |
| 11 | 60-71 | 55 | - |
| 12 | 72-81 | 56 | - |
| 13 | 82-89 | 57 | - |
| 14 | 90-94 | - | - |
| 15 | 95-97 | 58 | - |
| 16 | 98 | 59 | - |
| 17 | 99 | - | - |
| 18 | >99 | ≥60 | ≥36 |
| Number of subjects | | 265 | 265 |

BNT: Boston naming test; NN: Neuronorma

TABLE 3. SCALED SCORES AND PERCENTILES CORRESPONDING TO THE DIGITS, CORSI BLOCKS, LNS, TMT, AND SDMT

| NN scaled score | Percentile range | Digits | | Corsi Blocks | | | | LNS | | TMT | | SDMT total score |
|--------------------|------------------|---------------|-----------------|--------------|-------|----------|-------|------|-------|-------|---------|------------------|
| | | Forward(span) | Backward (span) | Direct | | Backward | | Span | Total | TMT A | TMT B | |
| | | | | Span | Total | Span | Total | | | | | |
| 2 | <1 | <3 | 0 | 0 | ≤4 | 0 | ≤3 | 2 | ≤6 | ≥70 | ≥151 | ≤30 |
| 3 | 1 | 4 | 2 | 4 | - | 2 | 4 | - | - | 61-69 | 127-150 | 31-33 |
| 4 | 2 | - | - | - | 5 | - | - | - | 7 | 57-60 | 121-127 | 34 |
| 5 | 3-5 | - | - | 3 | - | - | - | - | - | 49-56 | 102-120 | 35-41 |
| 6 | 6-10 | - | 3 | - | 6 | 3 | 5 | 5 | 8 | 45-48 | 87-101 | 42-44 |
| 7 | 11-18 | - | - | - | 7 | - | 6 | - | - | 39-44 | 79-86 | 48-50 |
| 8 | 19-28 | 5 | - | - | - | - | 7 | - | 9 | 35-38 | 70-77 | 51-52 |
| 9 | 29-40 | - | 4 | 4 | 8 | 4 | - | - | - | 31-34 | 62-69 | 53-57 |
| 10 | 41-59 | 6 | - | - | - | - | 8 | 4 | 10 | 27-30 | 55-61 | 58-61 |
| 11 | 60-71 | - | 5 | 5 | 9 | - | 9 | - | 12 | 24-26 | 48-54 | 62-66 |
| 12 | 72-81 | - | - | - | 10 | 5 | - | 5 | 13 | 22-23 | 44-47 | 67-70 |
| 13 | 82-89 | 7 | 7 | 6 | 11 | - | 10 | - | - | 20-21 | 39-43 | 71-73 |
| 14 | 90-94 | - | 6 | - | 12 | 6 | 11 | - | 14 | 18-19 | 37-38 | 74-77 |
| 15 | 95-97 | 8 | - | - | - | - | - | 6 | 15 | 17 | 34-36 | 78 |
| 16 | 98 | - | 7 | - | 13 | - | 12 | - | - | 16 | 29-33 | 79-81 |
| 17 | 99 | - | - | 7 | 14 | 7 | - | - | - | 14-15 | 23-28 | 82 |
| 18 | > 99 | ≥9 | ≥8 | ≥8 | ≥15 | ≥8 | ≥13 | ≥7 | ≥16 | 0-13 | 0-22 | ≥82 |
| Number of subjects | | 265 | | 265 | | | | 265 | | 265 | | 265 |

LNS: Letter-Number Sequencing; NN: Neuronorma; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; TMT: Trail Making Test

TABLE 4. SCALED SCORES AND PERCENTILES CORRESPONDING TO THE FCSRT

| NN scaled score | Percentile range | Free Recall 1 st try | Total free recall (immediate) | Total recall | Delayed free recall | Delayed total recall |
|--------------------|------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------|---------------------|----------------------|
| 2 | <1 | - | ≤19 | ≤20 | - | ≤10 |
| 3 | 1 | ≤4 | 20 | 27-34 | ≤6 | 11-12 |
| 4 | 2 | - | 21 | - | 7 | - |
| 5 | 3-5 | - | 22-23 | 35-37 | 8 | 13 |
| 6 | 6-10 | 5 | 24-26 | 38 | - | - |
| 7 | 11-18 | 6 | 27 | 39-41 | 9 | 14 |
| 8 | 19-28 | 7 | 28-29 | 42 | 10 | - |
| 9 | 29-40 | - | 30 | 43-44 | 11 | 15 |
| 10 | 41-59 | 8 | 31-32 | 45 | 12 | - |
| 11 | 60-71 | 9 | 33-34 | 46 | 13 | - |
| 12 | 72-81 | 10 | 35-36 | 47 | 14 | - |
| 13 | 82-89 | - | 37-38 | - | 15 | - |
| 14 | 90-94 | 11 | 39-40 | - | - | - |
| 15 | 95-97 | 12 | 41-43 | - | - | - |
| 16 | 98 | - | 44 | - | - | - |
| 17 | 99 | 13 | 45 | - | - | - |
| 18 | >99 | ≥14 | ≥48 | ≥48 | ≥16 | ≥16 |
| Number of subjects | | 265 | 265 | 265 | 265 | 265 |

FCSRT: Free and cued selective reminding test; NN: Neuronorma

TABLE 5. SCALED SCORES AND PERCENTILES CORRESPONDING TO THE VERBAL FLUENCY TESTS

| NN scaled score | Percentile range | Semantic | | | Formal | | | | | | Verbs |
|-----------------------|------------------|----------|----------------------|------------------|----------------|-------|-------|-----------------|-------|-------|-------|
| | | Animals | Fruit/ vegetables | Kitchen tools | Initial letter | | | Excluded letter | | | |
| | | | | | P | M | R | A | E | S | |
| 2 | <1 | ≤9 | ≤10 | ≤6 | ≤ 6 | - | ≤ 4 | 1 | ≤5 | ≤7 | ≤3 |
| 3 | 1 | 10 | 11 | 7 | 7-8 | 0-6 | 5-6 | 2-3 | 6 | 8 | - |
| 4 | 2 | 11-13 | - | 8 | - | 7 | - | 4 | 7 | 9 | 4-10 |
| 5 | 3-5 | 14 | 12 | 9 | 9-10 | - | 7 | 5 | - | - | 11 |
| 6 | 6-10 | 15-16 | 13-14 | 10-11 | 11 | 8-9 | 8 | 6 | 8 | 10-11 | 12-14 |
| 7 | 11-18 | 17-18 | 15 | 12 | 12 | 10 | 9 | 7 | 9 | 12 | 15-16 |
| 8 | 19-28 | 19 | 16-17 | - | 13 | 11 | 10 | 8 | 10 | 13-14 | 17-18 |
| 9 | 29-40 | 20-21 | 18-19 | 13 | 14-15 | 12-13 | 11-12 | 9 | 11-12 | 15-16 | 19-20 |
| 10 | 41-59 | 22-24 | 20 | 14-15 | 16-17 | 14 | 13-14 | 10-11 | 13-14 | 17-18 | 21-23 |
| 11 | 60-71 | 25-26 | 21-22 | 16 | 18-19 | 15-16 | 15 | 12 | 15 | 19-20 | 24-25 |
| 12 | 72-81 | 27-28 | 23-24 | 17-18 | 20-21 | 17-18 | 16-17 | 13-14 | 16 | 21-22 | 26-28 |
| 13 | 82-89 | 29-30 | 25 | 19-20 | 22 | 19-20 | 18-19 | 15-16 | 17 | 23-25 | 29-31 |
| 14 | 90-94 | 31-32 | 26-28 | 21 | 23-24 | 21-22 | 20 | 17 | 18-19 | 26-28 | 32-35 |
| 15 | 95-97 | 33 | 29 | 22-24 | 25-26 | 23-24 | 21-23 | 18-20 | 20-21 | 29-31 | 36-37 |
| 16 | 98 | 34-35 | 30-31 | 25 | 27 | 25-26 | 24 | 21-23 | 22 | 32 | 38-39 |
| 17 | 99 | 36-37 | 32 | 26 | 28 | 27-28 | 25 | 24-26 | 23-24 | 33-34 | 40 |
| 18 | >99 | ≥38 | ≥33 | ≥27 | ≥30 | ≥29 | ≥26 | ≥27 | ≥25 | ≥33 | ≥41 |
| Number of subjects | | 265 | | | 265 | | | | | | 265 |

NN: Neuronorma

TABLE 6. SCALE SCORES AND PERCENTILES CORRESPONDING TO THE VOSP AND JLO TESTS

| NN scaled scores | Percentile range | VOSP | | | | JLO total |
|--------------------|------------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|-----------|
| | | Object Decision | Progressive Silhouettes | Position Discrimination | Number Location | |
| 2 | <1 | ≤11 | ≥14 | 0-10 | 0-6 | 0-14 |
| 3 | 1 | 12-13 | 13 | - | 7 | 15-17 |
| 4 | 2 | - | - | - | - | - |
| 5 | 3-5 | 14 | 11 | 11-18 | 8 | 18-19 |
| 6 | 6-10 | 15 | 10 | - | - | 20-21 |
| 7 | 11-18 | 16 | 9 | 19 | 9 | 22-23 |
| 8 | 19-28 | - | 8 | - | - | 24 |
| 9 | 29-40 | 17 | - | - | - | 25 |
| 10 | 41-59 | - | 7 | - | - | 26-27 |
| 11 | 60-71 | 18 | 6 | - | - | - |
| 12 | 72-81 | - | 5 | - | - | 28 |
| 13 | 82-89 | 19 | - | - | - | 29 |
| 14 | 90-94 | - | 4 | - | - | - |
| 15 | 95-97 | - | - | - | - | - |
| 16 | 98 | - | - | - | - | - |
| 17 | 99 | - | - | - | - | - |
| 18 | > 99 | ≥20 | 0 | ≥20 | ≥10 | ≥30 |
| Number of subjects | | 265 | | | | 265 |

JLO: Judgment of Line Orientation; NN: Neuronorma; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery

TABLE 7. SCALED SCORES AND PERCENTILES CORRESPONDING TO THE ROCF TEST

| NN scaled score | Percentile range | Copy time (seconds) | Copy accuracy | Immediate memory accuracy | Delayed memory accuracy | Recognition |
|--------------------|------------------|---------------------|---------------|---------------------------|-------------------------|-------------|
| 2 | <1 | ≥341 | ≤20 | 6.5 | ≤6.5 | ≤14 |
| 3 | 1 | 298-340 | 21-22 | 7.5 | 7.5-9.5 | - |
| 4 | 2 | 269-297 | 23-24 | 8.5-10.5 | 10 | - |
| 5 | 3.4 | 245-263 | 25-27 | 11.5-12 | 10.5-12 | 14 |
| 6 | 6-10 | 221-244 | 23-29 | 12.5-14 | 12.5-13.5 | 14 |
| 7 | 11-18 | 192-220 | 30-31 | 14.5-16.5 | 14-16.5 | 17 |
| 8 | 19-28 | 174-191 | 32 | 17-18.5 | 17-18 | - |
| 9 | 29-40 | 156-173 | 33 | 19.20.5 | 18.5-20 | 19 |
| 10 | 41-59 | 125-155 | 34 | 21-23.5 | 20.5-23.5 | 20 |
| 11 | 60-71 | 113-124 | - | 24-25.5 | 24-25 | - |
| 12 | 72-81 | 94-112 | 35 | 26-27 | 25.5-27.5 | 22 |
| 13 | 82-89 | 85-93 | - | 28-29 | 28 | 23 |
| 14 | 90-94 | 72-84 | - | 30 | 29-30.5 | - |
| 15 | 95-97 | 66-71 | - | 30.5-31 | 31 | - |
| 16 | 98 | 63-65 | - | 32-32.5 | 32-32.5 | - |
| 17 | 99 | 58-62 | - | 33-34 | 33-34 | - |
| 18 | >99 | 0-57 | ≥36 | ≥35 | ≥34.5 | ≥24 |
| Number of subjects | | 265 | 265 | 265 | 265 | 265 |

NN: Neuronorma; ROCF: Rey-Osterrieth Complex Figure

TABLE 8. SCALED SCORES AND PERCENTILES CORRESPONDING TO THE STROOP AND TOL^{DX} TESTS

| NN scaled scores | Percentile range | Stroop | | | TOL ^{DX} | | | | |
|--------------------|------------------|---------|---------|--------------|-------------------------|-----------------|--------------|----------------|-----------------|
| | | Words | Colors | Words-colors | Total correct movements | Total movements | Latency time | Execution time | Completion time |
| 2 | <1 | 0-70 | 0-43 | 0-26 | - | ≥83 | ≥237 | ≥477 | ≥545 |
| 3 | 1 | 71 | 44-48 | 27-29 | - | 78-82 | 209-236 | 448-476 | 540-544 |
| 4 | 2 | 72-76 | 49 | 30 | 0 | 66-77 | 193-208 | 359-447 | 507-539 |
| 5 | 3-5 | 77-87 | 50-57 | 31 | - | 58-65 | 160-192 | 321-358 | 453-506 |
| 6 | 6-10 | 88-94 | 58-61 | 32-35 | 1 | 50-57 | 141-159 | 289-320 | 391-452 |
| 7 | 11-18 | 95-99 | 62-66 | 36-39 | 2 | 45-49 | 106-140 | 248-288 | 346-390 |
| 8 | 19-28 | 100-102 | 67-69 | 40-41 | - | 38-44 | 91-105 | 226-247 | 302-345 |
| 9 | 29-40 | 103-107 | 70-73 | 42-44 | 3 | 30-37 | 72-90 | 195-225 | 270-301 |
| 10 | 41-59 | 108-113 | 74-77 | 45-49 | 4 | 23-29 | 46-71 | 160-194 | 220-269 |
| 11 | 60-71 | 114-118 | 78-81 | 50-52 | 5 | 20-22 | 37-45 | 144-159 | 200-219 |
| 12 | 72-81 | 119-121 | 82-85 | 53-56 | 6 | 14-19 | 29-36 | 130-143 | 184-199 |
| 13 | 82-89 | 122-126 | 86-90 | 57-59 | 7 | 10-13 | 24-28 | 114-129 | 163-183 |
| 14 | 90-94 | 127-132 | 91-94 | 60-62 | - | 8-9 | 20-23 | 97-113 | 141-162 |
| 15 | 95-97 | 133-140 | 95-98 | 63-68 | 8 | 5-7 | 17-19 | 85-96 | 123-140 |
| 16 | 98 | 141-144 | 99-101 | 69-72 | - | 3-4 | 13-16 | 74-84 | 119-122 |
| 17 | 99 | 145-153 | 102-103 | 73-77 | 9 | 1-2 | - | 23-73 | 88-118 |
| 18 | >99 | ≥154 | ≥104 | ≥78 | 10 | 0 | ≤12 | ≤22 | ≤88 |
| Number of subjects | | 265 | | | 265 | | 265 | | 265 |

NN: Neuronorma; TOL^{DX}: Tower of London Drexel University version

TABLE 9. CORRELATION COEFFICIENTS (r) AND DETERMINATION (R²) OF SCALED SCORES WITH AGE, YEARS OF EDUCATION, AND SEX

| | Age, years | | Education, years | | Sex | |
|-------------------------------------------|------------|----------------|------------------|----------------|-------|----------------|
| | r | R ² | r | R ² | r | R ² |
| BNT total | 0.20b | 0.04 | 0.24c | 0.06* | 0.10 | 0.01 |
| Corsi span forward | -0.30c | 0.09* | 0.30c | 0.09* | 0.11 | 0.01 |
| Corsi total forward | -0.27c | 0.07* | 0.28c | 0.08* | 0.06 | 0.00 |
| Corsi span backward | -0.22b | 0.04 | 0.28c | 0.08* | 0.12 | 0.02 |
| Corsi total backward | -0.26c | 0.07* | 0.26c | 0.07* | 0.12 | -0.01 |
| Digits forward (span) | -0.01 | 0.00 | 0.19a | 0.04 | 0.08 | 0.01 |
| Digits backward (span) | -0.03 | 0.00 | 0.22b | 0.04 | 0.10 | 0.01 |
| FCSRT Free recall 1 st try | -0.10 | 0.02 | 0.26 | 0.04 | -0.08 | 0.01 |
| FCSRT total free recall | -0.17a | 0.03 | 0.32c | 0.10* | -0.02 | 0.00 |
| FCSRT total recall | -0.07 | 0.01 | 0.24c | 0.06* | 0.01 | 0.00 |
| FCSRT delayed free recall | 0.09 | 0.01 | -0.16a | 0.03 | 0.04 | 0.00 |
| FCSRT delayed total recall | -0.13 | 0.02 | 0.77c | 0.06* | -0.02 | 0.00 |
| Fluency test: Animals | 0.02 | 0.00 | 0.42c | 0.17* | -0.02 | 0.00 |
| Fluency test: Fruit/vegetables | 0.11 | 0.01 | 0.35c | 0.12* | -0.09 | 0.01 |
| Fluency test: Kitchen tools | 0.13 | 0.02 | 0.21b | 0.04 | -0.07 | 0.01 |
| Fluency test: Initial letter 'M' | 0.09 | 0.01 | 0.23b | 0.04 | -0.01 | 0.00 |
| Fluency test: Initial letter 'P' | 0.06 | 0.00 | 0.24c | 0.06* | -0.05 | 0.00 |
| Fluency test: Initial letter 'R' | 0.16a | 0.03 | 0.24c | 0.06* | 0.03 | 0.00 |
| Fluency test: Excluded letter 'A' | 0.19a | 0.03 | 0.19b | 0.04 | 0.10 | 0.01 |
| Fluency test: Excluded letter 'E' | -0.07 | 0.01 | 0.32c | 0.10* | 0.01 | 0.00 |
| Fluency test: Excluded letter 'S' | -0.11 | 0.01 | 0.36c | 0.13* | 0.02 | 0.00 |
| Fluency test: Verbs | 0.03 | 0.00 | 0.35c | 0.12* | 0.03 | 0.00 |
| JLO total | 0.00 | 0.00 | 0.25b | 0.04 | 0.24b | 0.04 |
| LNS total score | -0.13 | 0.02 | 0.30c | 0.09* | 0.05 | 0.00 |
| LNS span | -0.06 | 0.00 | 0.18b | 0.03 | 0.07 | 0.00 |
| ROFC copy time (seconds) | -0.10 | 0.01 | 0.22b | 0.04 | 0.02 | 0.00 |
| ROFC copy accuracy | -0.11 | 0.01 | 0.26c | 0.07* | -0.09 | 0.01 |
| ROFC immediate memory accuracy | -0.12 | 0.01 | 0.17a | 0.03 | 0.10 | 0.01 |
| ROFC delayed memory accuracy | -0.18a | 0.04 | 0.24c | 0.06* | 0.08 | 0.01 |
| ROFC recognition | -0.14 | 0.02 | 0.29c | 0.08* | -0.01 | 0.00 |
| SDMT total score | -0.15 | 0.02 | 0.37c | 0.14* | 0.05 | 0.00 |
| Stroop colors | 0.00 | 0.00 | 0.18a | 0.03 | -0.04 | 0.00 |
| Stroop words | -0.01 | 0.00 | 0.30c | 0.09* | 0.03 | 0.00 |
| Stroop words-colors | -0.16a | 0.02 | 0.41c | 0.17* | -0.01 | 0.00 |
| TMT A | -0.27c | 0.09* | 0.34c | 0.12* | 0.10 | 0.01 |
| TMT B | -0.06 | 0.00 | 0.25c | 0.06* | 0.10 | 0.01 |
| Token test total | -0.06 | 0.00 | 0.20b | 0.04 | 0.06 | 0.00 |
| TOL ^{DX} total correct movements | 0.08 | 0.01 | 0.23c | 0.04 | 0.12 | 0.01 |
| TOL ^{DX} total movements | 0.50 | 0.03 | 0.30a | 0.09* | 0.10 | 0.01 |
| TOL ^{DX} total latency time | -0.20b | 0.04 | -0.03 | 0.00 | -0.09 | 0.01 |
| TOL ^{DX} total execution time | 0.06 | 0.00 | 0.07 | 0.01 | 0.11 | 0.01 |
| TOL ^{DX} total completion time | -0.07 | 0.01 | 0.04 | 0.00 | 0.04 | 0.00 |
| VOSP object decision | -0.08 | 0.01 | 0.06 | 0.00 | -0.02 | 0.00 |
| VOSP progressive silhouettes | -0.12a | 0.02 | 0.10 | 0.01 | -0.16 | 0.03 |
| VOSP position discrimination | -0.13 | 0.02 | 0.26c | 0.07* | -0.07 | 0.00 |
| VOSP number location | 0.02 | 0.00 | 0.08 | 0.01 | 0.07 | 0.00 |

BNT: Boston Naming test; FCSRT: Free and cued selective reminding test; JLO: Judgment of Line Orientation; LNS: Letter-Number Sequencing; ROFC: Rey-Osterrieth Complex Figure; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; TMT: Trail Making Test; TOL^{DX}: Tower of London Drexel University version; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery

a. Significant correlation at a ≤ 0.01 (bilateral) level

b. Significant correlation at a ≤ 0.001 (bilateral) level

c. Significant correlation at a ≤ 0.0001 (bilateral) level

*R² ≥ 0.05 (5% explained variance)

TABLE 10. AGE ADJUSTMENT AND EDUCATION ADJUSTMENT TABLE FOR THE CORSI TOTAL FORWARD ITEM

| Age ^a | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | |
|---------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| Years of education ^b | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 |
| 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 12 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 13 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| 14 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 15 | - | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 16 | - | - | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 17 | - | - | - | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 18 | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 19 | - | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 20 | - | - | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

^a $\beta = -0.08$ ^b $\beta = 0.24$

TABLE 11. AGE ADJUSTMENT AND EDUCATION ADJUSTMENT TABLE FOR THE CORSI TOTAL BACKWARD ITEM

| Age ^a | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | |
|---------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| Years of education^b | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | |
| 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 12 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | |
| 13 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 14 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 15 | - | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 16 | - | - | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 17 | - | - | - | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 18 | - | - | - | - | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 19 | - | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 20 | - | - | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

^a $\beta = -0.07$ ^b $\beta = 0.21$

TABLE 12. AGE ADJUSTMENT AND EDUCATION ADJUSTMENT TABLE FOR THE SPAN FORWARD ITEM

| Age ^a | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | |
|---------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| Years of education ^b | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | | |
| 11 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | |
| 12 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 13 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 14 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 15 | - | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 16 | - | - | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 17 | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 18 | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 19 | - | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 20 | - | - | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

^a $\beta = -0.09$ ^b $\beta = 0.27$

TABLE 13. AGE ADJUSTMENT AND EDUCATION ADJUSTMENT TABLE FOR THE TMT A TEST

| Age ^a | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | | |
|---------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| Years of education^b | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 12 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 13 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 14 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 15 | - | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 16 | - | - | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 17 | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 18 | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 19 | - | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 20 | - | - | - | - | - | - | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 |

TMT: Trail Making Test

^a $\beta = -0.08$

^b $\beta = 0.29$

TABLE 14. EDUCATION ADJUSTMENT TABLE FOR THE BNT, CORSI SPAN BACKWARD, FCSRT, FLUENCY, LNS, ROFC, SDMT, STROOP, TMT B, TOL^{DX}, AND VOSP TESTS

| Years of education | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
|---------------------------------------------------|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| BNT total ^a | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 |
| Corsi span backward ^b | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 |
| FCSRT delayed total recall ^c | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -2 |
| FCSRT total free recall ^d | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -1 |
| FCSRT total recall ^e | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -1 |
| Fluency test: Animals ^f | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -2 | -2 |
| Fluency test: Fruits/vegetables ^g | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -2 |
| Fluency test: Excluded letter 'E' ^h | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -1 |
| Fluency test: Excluded letter 'S' ⁱ | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -2 |
| Fluency test: Initial letter 'P' ^j | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 |
| Fluency test: Initial letter 'R' ^k | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 |
| Fluency test: Verbs ^l | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -1 |
| LNS total score ^m | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 |
| ROFC copy accuracy ⁿ | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -2 |
| ROFC delayed memory accuracy ^o | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 |
| ROFC recognition ^p | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -2 |
| SDMT total score ^q | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -2 |
| Stroop words ^r | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 |
| Stroop words-colors ^s | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -2 | -2 |
| TMT B ^t | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 |
| TOL ^{DX} total movements ^v | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 |
| VOSP position discrimination ^w | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | -2 |

BNT: Boston Naming test; FCSRT: Free and cued selective reminding test; LNS: Letter-Number Sequencing; ROFC: Rey-Osterrieth Complex Figure; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; TMT: Trail Making Test; TOL^{DX}: Tower of London Drexel University version; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery

^a $\beta = 0.21$, ^b $\beta = 0.23$, ^c $\beta = 0.33$, ^d $\beta = 0.27$, ^e $\beta = 0.26$, ^f $\beta = 0.35$, ^g $\beta = 0.30$, ^h $\beta = 0.26$, ⁱ $\beta = 0.30$, ^j $\beta = 0.20$, ^k $\beta = 0.19$, ^l $\beta = 0.28$, ^m $\beta = 0.25$, ⁿ $\beta = 0.32$, ^o $\beta = 0.21$, ^p $\beta = 0.31$, ^q $\beta = 0.31$, ^r $\beta = 0.26$, ^s $\beta = 0.35$, ^t $\beta = 0.21$, ^v $\beta = 0.19$, ^w $\beta = 0.34$

TABLE 15. TEST RETEST EVALUATION OF THE NN TEST BATTERY

| | ICC* | F | CI 95% | Alpha |
|-------------------------------------------|------|-------|-----------|-------|
| BNT total | 0.73 | 6.33 | 0.51-0.86 | 0.84 |
| Corsi span forward | 0.79 | 8.34 | 0.61-0.89 | 0.89 |
| Corsi total forward | 0.74 | 6.76 | 0.54-0.86 | 0.85 |
| Corsi span backward | 0.92 | 25.03 | 0.85-0.96 | 0.96 |
| Corsi total backward | 0.94 | 34.06 | 0.89-0.97 | 0.97 |
| Digits forward(span) | 0.66 | 4.89 | 0.41-0.82 | 0.79 |
| Digits backward (span) | 0.72 | 6.17 | 0.50-0.85 | 0.83 |
| FCSRT Free recall 1st try | 0.68 | 5.03 | 0.46-0.84 | 0.82 |
| FCSRT total free recall (immediate) | 0.68 | 5.28 | 0.44-0.83 | 0.84 |
| FCSRT total recall | 0.75 | 7.09 | 0.55-0.87 | 0.86 |
| FCSRT delayed free recall | 0.87 | 13.95 | 0.75-0.93 | 0.94 |
| FCSRT delayed total recall | 0.62 | 4.20 | 0.35-0.79 | 0.78 |
| Fluency test: Animals | 0.45 | 2.66 | 0.13-0.69 | 0.63 |
| Fluency test: Fruits/vegetables | 0.69 | 5.50 | 0.46-0.84 | 0.82 |
| Fluency test: Kitchen tools | 0.74 | 6.56 | 0.53-0.86 | 0.84 |
| Fluency test: Initial letter 'M' | 0.82 | 10.20 | 0.67-0.91 | 0.90 |
| Fluency test: Initial letter 'P' | 0.87 | 13.94 | 0.75-0.93 | 0.93 |
| Fluency test: Initial letter 'R' | 0.80 | 8.78 | 0.62-0.89 | 0.89 |
| Fluency test: Excluded letter 'A' | 0.65 | 4.78 | 0.40-0.81 | 0.81 |
| Fluency test: Excluded letter 'E' | 0.76 | 7.18 | 0.56-0.87 | 0.87 |
| Fluency test: Excluded letter 'S' | 0.88 | 16.14 | 0.78-0.94 | 0.94 |
| Fluency test: Verbs | 0.78 | 8.13 | 0.60-0.89 | 0.91 |
| JLO total | 0.97 | 61.42 | 0.94-0.98 | 0.98 |
| LNS total score | 0.79 | 8.39 | 0.61-0.89 | 0.89 |
| LNS span | 0.73 | 6.36 | 0.52-0.86 | 0.87 |
| ROCF copy time (seconds) | 0.90 | 18.75 | 0.80-0.95 | 0.96 |
| ROCF copy accuracy | 0.91 | 20.13 | 0.82-0.95 | 0.95 |
| ROCF immediate memory accuracy | 0.92 | 23.09 | 0.84-0.96 | 0.96 |
| ROCF delayed memory accuracy | 0.91 | 20.69 | 0.82-0.95 | 0.95 |
| ROCF recognition | 0.88 | 15.07 | 0.76-0.94 | 0.93 |
| SDMT total score | 0.89 | 16.60 | 0.78-0.94 | 0.94 |
| Stroop colors | 0.80 | 9.03 | 0.63-0.90 | 0.89 |
| Stroop words | 0.59 | 3.85 | 0.31-0.77 | 0.75 |
| Stroop words-colors | 0.84 | 11.55 | 0.70-0.92 | 0.91 |
| TMT A | 0.47 | 2.79 | 0.16-0.70 | 0.65 |
| TMT B | 0.95 | 37.47 | 0.90-0.97 | 0.97 |
| Token test total | 0.56 | 3.55 | 0.27-0.76 | 0.71 |
| TOL ^{DX} total correct movements | 0.93 | 26.60 | 0.86-0.96 | 0.96 |
| TOL ^{DX} Total movements | 0.94 | 33.02 | 0.89-0.97 | 0.97 |
| TOL ^{DX} total latency time | 0.95 | 42.92 | 0.91-0.98 | 0.98 |
| TOL ^{DX} total execution time | 0.96 | 52.71 | 0.93-0.98 | 0.98 |
| TOL ^{DX} total completion time | 0.94 | 32.82 | 0.88-0.97 | 0.97 |
| VOSP object decision | 0.88 | 15.36 | 0.77-0.94 | 0.95 |
| VOSP progressive silhouettes | 0.96 | 48.97 | 0.92-0.98 | 0.98 |
| VOSP position discrimination | 0.58 | 3.72 | 0.29-0.77 | 0.72 |
| VOSP number location | 0.77 | 7.71 | 0.58-0.88 | 0.87 |

ICC: intraclass correlation; BNT: Boston Naming test; CI: Confidence Interval; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; JLO: Judgment of Line Orientation; LNS: Letter-Number sequencing; NN: Neuronorma; ROCF: Rey-Osterrieth complex figure test; SD: standard deviation; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; TMT: Trail Making Test; TOL^{DX}: Tower of London Drexel University version; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery. *all P<0.005

FIGURE LEGENDS

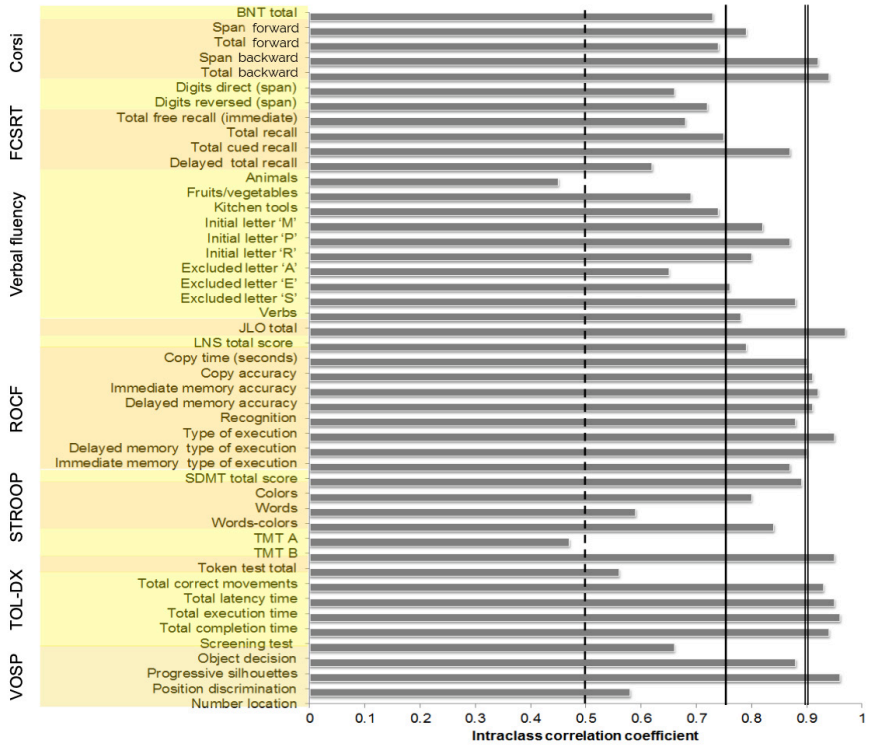


Figure 1. Intraclass correlation coefficients for the NN battery tests. Ranking: 0.5-0.75 moderate, 0.75-0.9 good, and >0.9 excellent

Martín de la Huerga, N., Montejo-Ejido, L., Munteis-Olivas, E., Peña-Casanova, J. y Sánchez-Benavides, G. (En revisión). Cognitive profiles of patients with multiple sclerosis through the NEURONORMA battery and comparison with the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N). *The Clinical Neuropsychologist*.

COGNITIVE PROFILES OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS THROUGH THE NEURONORMA BATTERY AND COMPARISON WITH THE BRIEF REPEATABLE BATTERY OF NEUROPSYCHOLOGICAL TEST (BRB-N)

Running title: *Cognitive profiles of multiple sclerosis patients*

Natalia Martín de la Huerga^{1,2}, Laura Montejo Egado¹, Elvira MunteisOlivas³, Jordi Peña-Casanova^{1,2,3}, Gonzalo Sánchez Benavides^{1,2,4}

1 Neurofunctionality and Language Group. Neuroscience Program. Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, Spain.

2 Service of Neurology Hospital del Mar, Barcelona, Spain

3 Psychiatry and Legal Medicine Department, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Cerdanyola del Vallès, Barcelona

4 Pasqual Maragall Foundation. Barcelona, Spain

Corresponding author

Natalia Martín de la Huerga, PhD Student

Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Dr. Aiguader, 88, PC: 08003, Barcelona (Spain).

Phone: +34 69 353 14 11; *E-mail address: info@nataliamartinpsicologia.com*

ABSTRACT

Objective: Cognitive impairment occurs in 40-70% of patients with multiple sclerosis (MS) and selecting appropriated test in order to detect cognitive impairment is essential. We compared the capacity of the Neuronorma (NN) battery and the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test (BRB-N) to detect cognitive impairment in MS and to describe the cognitive profile observed using the NN battery.

Method: Twenty-four patients with Relapsing-Remittent MS (MS-RR) were assessed with NN and BRB-N batteries. Cognitive impairment was defined as the failure in at least two cognitive domains. In addition, two groups according to the Expanded Disability Status Scale (EDSS) condition and disease duration were created. Mean differences in both groups were calculated by using the U Mann-Whitney non-parametric test. Finally, the most affected cognitive domains were accounted for.

Results: The NN battery is higher than BRB-N for detecting cognitive impairment. The NN battery detected a total of 15 subjects, and the BRB-N detected 4 subjects with cognitive disturbances; 12 subjects with cognitive impairment detected by NN were not by BRB-N. Disease duration affects more than EDSS condition. The most affected cognitive domains were executive function, attention and memory.

Conclusions: The NN battery is more effective than BRB-N for detecting cognitive impairment in MS and it describes correctly the cognitive profile.

Keywords: BRB-N; cognitive impairment; multiple sclerosis; Neuronorma; neuropsychology.

INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is a chronic neurological neurodemyelinating disorder affecting the Central Nervous System (CNS). The typical age of onset is around 20-40 years (Simone, Carrara, Tortorella, Ceccarelli, & Livrea, 2000) with a women:men proportion of 2:1. It is considered one of the most disabling diseases in young adults (Arango-Lasprilla, DeLuca, & Chiaravalloti, 2007) that goes accompanied by cognitive deficits which suppose a high impact in the quality of life of these patients (Abasiyanik, Ertekin, Kahraman, Yigit & Özakbas, 2019; Benito-León, Morales, & Rivera-Navarro, 2002), as well as in the social and work domains (Campbell, Rashid, Cercignani, & Langdon, 2017; Raggi, Covelli, Schiavolin, Scaratti, Leonardi & Willems, 2015). In global terms, cognitive impairment has been reported to appear between the 40% and the 80% of patients with MS (Fischer et al., 2014). However, some authors reported that these prevalence data depend on the different courses of the disease (Potagas et al., 2008); i.e., the secondary progressive type shows a prevalence of cognitive impairment around the 83% of cases, while the clinically isolated syndrome present approximately 27% of patients with cognitive impairment (Potagas et al., 2008). In this sense, the results appear apparently contradictory as these differences largely disappear after controlling for physical disability (cognitive impairment, EDSS) in some studies (Potagas et al., 2008), while other authors report that these differences are maintained (Ruet, Deloire, Charré-Morin, Hamel, & Brochet, 2013). Cognitive impairment occurs at very early stages of the disease (Glanz et al., 2007; Olivares et al., 2005; Schulz, Kopp, Kunkel, & Faiss, 2006), even in patients with a first symptom with one-month duration (Achiron & Barak, 2003). Interestingly, the performance in some cognitive functions at first stages of the disease could predict the evolution of the disease

(Zipoli et al., 2010), even the course (Moccia et al., 2016).

It has been described that cognitive deficits increase with age (Amato, Ponziani, Siracusa, & Sorbi, 2001), and evolution time of the disorder (Achiron et al., 2013), because of an increase of brain lesions or atrophy (Amato, Zipoli, & Portaccio, 2006).

The neuropsychological profile of MS appears heterogeneous, with a high inter-subject variability and dependent on the anatomopathology affectation and the number and localization of the lesion (de Castro, Aranguren, Arteche, & Otano, 2002; DeLuca, Yates, Beale, & Morrow, 2015). Despite this heterogeneity, the most affected functions are the following: long-term memory and learning (Bobholz et al., 2006; Deluca, Leavitt, Chiaravalloti, & Wylie, 2013), working memory and speed of processing (Lengenfelder et al., 2006), complex attention (sustained or divided) (McCarthy, Beaumont, Thompson, & Peacock, 2005), and executive functions (Amato et al., 2010; Cerezo-García, Martín-Plasencia, & Aladro-Benito, 2015; Chiaravalloti & DeLuca, 2008).

In MS, cognitive deficits are typically associated with neuropsychiatric disorders, especially depression (50%-65% of cases) (Feinstein, Magalhaes, Richard, Audet & Moore, 2014; Kalb, Feinstein, Rohrig, Sankary & Willis, 2019; Mrabet, Ben Ali, Kchaou & Belal, 2014), which has been related to cognitive performance (Nunnari et al., 2015), and fatigue (53%-87% of cases) (Arnett y Forn, 2007; Rietberg y van Wegen, 2019).

Considering that variability of results may depend on the test used, it is very relevant to select the best one to detect symptoms even at first stages of the disease. Simple, easy and quick tests have the disadvantage that some cognitive domains are not assessed. One of the most used batteries both at a clinical and a research level is the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test for Multi-

ple Sclerosis (BRB-N) (Boringa et al., 2001; Rao, 1990), a 25-30 min tool consisting on five tests. It has demonstrated a 94% of specificity and 71% of sensitivity in MS populations. However, some authors postulate that the BRB-N is not good enough to determine the cognitive evolution of patients because of a slight practice effect (Portaccio et al., 2010), problems in detecting memory deficits (Dent & Lincoln, 2000), and the presence of high percentages of false negatives. Some authors propose a brief BRB-N form composed by only three out of the five initial tests (Selective Reminding Test [SRT], Symbol Digit Modalities Test [SDMT] and Paced Auditory Serial Addition Test [PASAT]), which increases specificity to 84% (Portaccio et al., 2009); even an impairment in one of these three tests would be indicative of cognitive deficits (Hansen et al., 2015). Thus, the SDMT or the PASAT, isolated, seem to detect cognitive deficits.

Other batteries to evaluate the cognitive deficits include the Minimal Assessment of Cognitive Functions in Multiple Sclerosis (MACFIMS) (Benedict et al., 2002), the Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) (Langdon et al., 2012), the Screening examination for cognitive Impairment (SEFCI) (Beatty et al., 1995), the Neuropsychological Screening Battery (NSB) (Franklin, Heaton, Nelson, Filley, & Seibert, 1988), the Basso Screening Battery (Basso, Beason-Hazen, Lynn, Rammohan, & Bornstein, 1996) or the Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ) (Benedict et al., 2003), among others. In the last years, a new large battery has appeared the Neuronorma battery (NN). This battery evaluates a series of cognitive domains: attention, language, visual-perceptual abilities, constructional tasks, memory, and executive functions (Aranciva et al., 2012; Calvo et al., 2013; Casals-Coll et al., 2013; Peña-Casanova et al., 2009a, 2009b, 2009c, 2009d, 2009e, 2009f, 2009g, 2012; Palomo et al., 2013; Rognoni et al., 2013; Tamayo et al., 2012;

Martín, Peña-Casanova, Rognoni, Casals-Coll, Quintana, Manero et al., in press). The psychometric characteristics of this battery demonstrate that it is a good and reliable neuropsychological instrument.

Our study has two main purposes. First, to validate a sensitive and specific battery to detect cognitive deficits in patients with mild MS. To fulfil this objective, we compared the capacity of both of the NN and the BRB-N batteries to detect cognitive disturbances in MS. Second, to characterize the cognitive profile of patients suffering mild MS with the NN battery.

METHODS

Participants and design

This is a cross-sectional single center and preliminary study. Patients were recruited at the Demyelinating Disorders Unit of the Neurology Service of the Hospital del Mar (Barcelona, Spain). Twenty four Caucasian patients with Relapsing-Remittent MS (MS-RR) were assessed.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects, 1997). The Scientific Research Ethics Committee of the institution approved the study. An informed consent was obtained from all the participants.

Inclusion criteria were the following: (1) patients with MS-RR (diagnosis performed according the McDonald 2010 criteria) (Polman et al., 2011); (2) age: 18-49 years; (3) score ≤ 3 in the Expanded Disability Status Scale (EDSS); (4) adequate physical and psychological capacities for conducting evaluations; (5) schooling level minimum enough to comprehensibly read the tests and to correctly write the answers; and (6) schooled in Spain. Exclusion criteria included: 1) any psychiatric or neurologic disease of the CNS that could affect cognition, different from the MS diagnostic; 2) history of previous

learning problems; 3) history of severe brain traumatism; and 4) previous or current history of alcohol or drug abuse.

The EDSS quantifies the MS disability attending eight functional systems/domains: pyramidal, cerebellar, brainstem, sensory, bowel and bladder function, visual, mental functions and others, and its values go between 0 and 10 by 0.5 increases, where 0 means absence of disability and 10 death by MS. Between 1.0 and 4.5 is considered mild affectionation)

All subjects went across two different visits (window between visits: 7 to 21 days), were the two main procedures (the NN and the BRB-N batteries) were administered by a counterbalanced system. The selected interval between visits tried to minimize possible effects of the disease and to avoid learning or interference effects between both batteries. All procedures were performed by the same rater. Only one subject could not perform the Stroop test because of visual deficits related to colour perception. The rest of patients went through all the tests. Main sociodemographic and clinical data were collected at the first visit.

MAIN MEASURES

The brief repeatable battery of neuropsychological tests (BRB-N) (version A)

The BRB-N neuropsychological battery includes five test evaluating different domains (Table 1). Briefly, the Selective Reminding Test (SRT) is a test that evaluates verbal learning and memory using a list of six trials plus a delayed one. This test distinguishes between short-term and long-term memory components. (a) the long-term storage (SRT-S) is when a word is spontaneously recalled (the sum of the words in this SRT-S phase of all six trials is taken; a word recalled on two consecutive trials is considered to have entered long-term storage on the rest of these trials and scored as SRT-S on all following trials regardless of subsequent recall).

(b) long-term consistent retrieval (SRT-R) is when the same word is recalled in consecutive trials (the total sum of the words in the SRT-R of all six trials is taken). A total list of 12 words is presented to subjects by the examiner at a rate of one word every two seconds. Subjects are instructed to recall all 12 words. At each consecutive trial only the missed words in the previous trial are given. After 15 minutes, the subject has to recall the list of words.

In addition to the SRT-S and SRT-R measures, a third variable was used in the study, the delayed recall (SRT-D), that is the total number of words recalled after the delayed period.

The 10/36 Spatial Recall Test (SPART) assesses visuospatial learning and delayed recall. This test consists of three trials plus a delayed one. It shows a 6x6 checker-board with 10 circles positioned on it. Subjects are instructed to reproduce the original design on an empty board. This process is repeated after 15 minutes to recall the design again.

The Symbol Digit Modalities Test (SDMT) evaluates sustained attention and concentration by visual scanning and tracking. Each subject was instructed to examine a series of 9 meaningless geometric symbols, which have a correspondence to numbers 1 to 9. During a short period of time (90 sec) the subject must substitute each symbol by the corresponding number in a row, and gives an oral response. Final score is the number of correct substitutions.

The Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) evaluates the sustained attention and information, processing speed and working memory by summing pairs of digits. The subject listens numbers of one digit and must sum the last digit listened to the previous one, giving a verbal answer quickly and progress in such terms, successively. The digits are presented every 3 sec and every 2 sec (there was two rates of speed, two trials). The score is the number of correct responses per trial. Each trial differs in sequence

of presentation. The Word List Generation (WLG) is a semantic verbal fluency test evaluating the spontaneous production of names of fruits and vegetables within 90 seconds. The score is the number of correct names (Bever, Grattan, Panitch, & Johnson, 1995; Boringa et al., 2001; Rao, Leo, Bernardin, & Unverzagt, 1991).

INSERT TABLE 1 APPROX. HERE

The NEURONORMA (NN) battery

The NN Project attempted to provide global useful norms for commonly used neuropsychological tests in Spanish populations (both older and younger people). Specifically, this battery contains 14 different tests covering different cognitive domains (Table 1). The characteristics of the tests have been previously reported elsewhere (Aranciva et al., 2012; Calvo et al., 2013; Casals-Coll et al., 2013; Palomo et al., 2013; Rognoni et al., 2013; Tamayo et al., 2012; Martín et al., in press).

Other tests

The Fatigue Severity Scale (FSS) (Krupp, La-Rocca, Muir-Nash, & Steinberg, 1989) was also assessed at the end of each study visit. The Beck Depression Inventory (BDI-II) (Beck, Steer & Brown, 2011) was administered in one of the two study visits (randomly assigned).

STATISTICAL ANALYSIS

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22 was used for all the analyses. For sociodemographic and clinical variables descriptive statistics were calculated: N and percentages for categorical variables and mean, standard deviation (SD) and range for quantitative variables.

Batteries' comparison for cognitive deficits detection

In order to compare both neuropsychological batteries, the presence or absence of cognitive deficits was defined as an alteration

in at least two cognitive domains, defining alteration in one domain when at least one of the variables was ≤ 1.5 SD (BRB-N) or ≤ 6 in a scaled score (NN) (this corresponds to percentiles between 6 and 10, with SD values of -1.55 and -1.28). We created dichotomous variables for each cognitive item of both batteries (deficit yes/not), attending the above-mentioned defined thresholds and a percent of alteration for each battery was calculated.

The specific variables used in both protocols for this comparison can be found in Table 2 (for the BRB-N protocol all the variables were used, while for the NN battery some variables were preselected, that which appeared more discriminative of the cognitive domain). A total of 8 variables from the BRB-N battery and 23 of the NN battery were evaluated.

INSERT TABLE 2 APPROX. HERE

The cognitive deficit for each BRB-N variable was obtained through a previously reported threshold (Sepulcre et al., 2006) attending the Spanish normative data corrected by age and years of education. For the NN variables, original scores were converted into scaled scores corrected also by age and years of education by the platform Test Barcelona Workstation (<https://test-barcelona.com>) considering the normative data of the NN Project (Peña-Casanova et al., 2009a; Peña-Casanova et al., 2012), and posterior studies (Casals-Coll et al., 2013, Tamayo et al., 2012).

Cognitive profiles and subgroup evaluation

We determined the cognitive profiles using all the NN variables. Specifically, the medians of the scaled scores were obtained and the mean profiles with these values were done. For those subjects classified as having cognitive alteration attending the NN battery, the percentages of the altered cognitive domains were calculated and related to the most altered NN tests.

Complementary, mean comparisons by the non-parametric test Mann Whitney U

were performed for all the items contained with the two batteries according to the following division of the sample: a) patients with EDSS ≤ 1 vs patients with EDSS > 1 (as the median of this scale is 1), and b) < 8 years of evolution of the disease vs ≥ 8 years of evolution of the disease (as the median of the evolution time is 7 years). Also, the cognitive profiles with the NN data were obtained for both subgroups.

RESULTS

Sample description

Table 3 shows main sociodemographic and clinical characteristics of the sample. Mean age of the patients studied was 36.2 years (SD of 6.5) and presented a mean of years of evolution of the disease of 8.4 years (6.6), despite the range of the time of evolution is large (1-29 years).

INSERT TABLE 3 APPROX. HERE

The pharmacological treatments for MS were the following: Interferon beta-1a (20.8%), Interferon beta-1b (8.3%), Natalizumab (8.3%), Dimethyl fumarate (12.5%), Glatiramer Acetate (12.5%), and Fingolimod (12.5%). Other treatments were: antidepressants (8.3%), anxiolytics (8.3%), anti-epileptic drugs (8.3%), thyroid hormones (8.3%), and vitamins and supplements (4.2%).

Batteries' comparison

Table 4 shows the classification of patients with or without cognitive impairment through the two neuropsychological batteries.

INSERT TABLE 4 APPROX. HERE

The NN battery detects a 62.5% (15 subjects) of patients with cognitive alteration, while this percentage is reduced to 16.7% (4 subjects) in the case of the BRB-N battery. The two batteries coincide in detecting a 33.3% (8 patients) as negative cases and a 12.5% (3) as positive cases. Half of patients (12) were classified as presenting a cognitive deficit through the NN battery while only a

4.2% (1 subject) was classified as having a cognitive deficit by the BRB-N battery.

In order to evaluate the differences among the two batteries, the common domains between them (verbal and visual memory, language and attention) were compared (see Table 4). In global terms, attention tests show that the NN is able to detect more cases than the BRB-N with an impairment in this domain, 50.0% vs a 25.0%. This trend was also observed within the language domain, despite differences are not so pronounced. In the verbal memory tests the BRB-N detects more patients with verbal memory deficits (45.8% vs 29.2%) than the NN battery. Both batteries detect a similar number of subjects with visual memory disturbances.

The affected domains in patients (N = 15) that showed a cognitive deficit according to the NN battery, were the following: executive functions (12, 80%), attention (10, 66.7%) memory (8, 53.3%), language (7, 46.7%), praxis (5, 33.3%), and working memory and visuospatial functions (2, 13.3%, each). The most affected tests are shown in Figure 1. INSERT FIGURE 1 APPROX. HERE

Cognitive profiles and subgroups evaluation

Figure 2 shows the mean profile of all subjects according to the medians of the NN battery scaled scores. Most of the scores are localized between the percentiles 29 and 59. Three items appear in the percentile 100 (FCSRT delayed total recall, VOSP position discrimination, and number location) (see Supplementary Material for the raw scores of the NN and the BRB-N batteries).

Table 5 shows the mean differences in terms of demographics and clinical data in the subgroups according to the EDDS values and the duration of the disease.

INSERT FIGURE 2 & TABLE 5 APPROX. HERE

Table 6 exposes all the items comparisons by the U Mann-Whitney test for each subgroup contrast (EDDS and years of evolution of the disease). We found slight

significant differences among the EDDS subgroups for the WLG ($p=0.046$), fluency kitchen tools ($p=0.022$), Stroop A ($p=0.047$), and the FSS for visit 1 ($p=0.046$). The differences between the subgroups by years of evolution were found in the Corsi's backward test ($p=0.020$), ROCF time ($p=0.050$), FCSRT 1st try ($p=0.003$), FCSRT total free recall (immediate) ($p=0.014$), FCSRT delayed free recall ($p=0.05$), ROCF memory at 3 min ($p=0.035$), and ROCF memory at 30 min ($p=0.010$).

INSERT TABLE 6 APPROX. HERE

Figures 3 and 4 illustrate the mean profiles of the NN data for both groups division (EDDS and years of evolution).

INSERT FIGURES 3 & 4 APPROX. HERE

DISCUSSION

The current study compares the capacity of two different neuropsychological batteries, the NN and the BRB-N protocols to detect cognitive impairment in patients with MS. Also, we describe the cognitive profile of patients with MS by means of the NN data.

Battery comparison

The NN battery is able to detect more patients with cognitive deficits than the BRB-N battery (15 vs 4). Three patients were detected by both batteries having cognitive deficits. These results may be partially because the NN battery contains more cognitive domains to be evaluated (7 in front of 3 of the BRB-N battery) and each domain contains more items than the domains of the BRB-N protocol. However, the NN battery is more complex to administer, with longer time (almost 1 hour instead of 40 minutes with the BRB-N battery).

The NN battery detects more patients in all domains except in verbal memory. A possible explanation for this is that despite the SRT test provides two types of recall (long-term and consistency) these measures are obtained thorough free recall. By one hand, the FCSRT incorporates a semantic cue, so is

possible that the performance improves with this advantage. This is in agreement with the recall hypothesis by which the main memory concern in patients with MS is a deficit in the free recall of material previously learned, with an increase in success when a clue is given (Bobholz et al., 2006). By other hand, the codification task of the verbal material differs between both tests (SRT and FCSRT): in the FCSRT there is a guided learning, fact that may facilitate the initial learning and posterior recall.

In terms of visual memory, the ROCF detects more patients with deficits than the SPART, despite both tests are not totally comparable, as the SPART has been related to visuospatial memory, while the ROCF has been associated more to visual memory and includes a constructional praxis component. For the rest of domains, the NN battery detects more patients with cognitive disturbances, probably because in some domains such battery includes more than one test.

Cognitive profile

In global terms, the years of evolution seems to affect cognition deficits detection by the NN battery more than the EDDS. The significant differences between the EDDS division were basically found in the semantic fluency and the Stroop A (reading speed) in terms of the presence of more deficits in these tests in the EDDS >1 subgroup. In general, EDDS ≤ 1 demonstrated better scores in most of the tests. With regard to the semantic fluency deficit, this disturbance seems not to be directly related neither to the executive function nor to the language itself, but it seems linked to the processing speed (this fact is in agreement with the altered performance on the Stroop A test). This disturbance is bigger as the neurologic problems increase (Henry & Beatty, 2006), and it appears at early stages of the disease (Achiron et al., 2005).

The significant differences between the years of evolution variable were basically found in the memory domain (visual and

verbal), span and ROCF (copy time). Performance on these tests was lower (not meaning a real deficit) in the MS patients with more than 8 years of evolution of the disease. According to previous data (Amato et al., 2010), the cognitive pattern changes in MS R-R as the disease progress, involving more cognitive dysfunctions thorough the time, independently from the physical problems arising. Our differences in age considering the years of evolution go in this line. Also differences in years of education, as patients within the subgroup with less disease evolution years were younger than the other group and had a higher educational level.

Our results in terms of the most affected cognitive domains (executive function, attention, memory, language, praxis and visuospatial and working memory) in the group that were classified as having cognitive disturbances (15 patients, by the NN battery) coincides with previous literature (Amato et al., 2010). The executive deficit is related to the Stroop C (inhibition capacity) and the problem solving strategies. This goes in accordance with other studies (Cerezo-García, Martín-Plasencia, & Aladro-Benito, 2015). The attention deficit corresponds to the sustained and divided attention (SDMT, TMT A & B), while simple attention (digit repetition) was unaffected. This is also in agreement with other studies (Amato, Zipoli, & Portaccio, 2008). In terms of verbal memory, we found an impairment in all variables; however, free recall (immediate and delayed) were the most affected ones. Impairment in visual memory was centred in recognition and delayed recall (ROCF). Verbal fluency deficits were accompanied by a correct ability to naming, going in agreement with previous literature (Henry & Beatty, 2006; Rao, 1990). Praxis was related to the time component and to the visuospatial capacity. Working memory deficits were based on the visual part of the Corsi test and the visuospatial alteration in the JLO and the VOSP (position discrimination) tests.

The current study has a series of limitations. First, the sample size can influence the power of the statistics. A second point is the variability among the created subgroups, as the range of the years of evolution variable (1-29) is wider than the EDDS one (0-3). Third, the criteria used to determine the cognitive deficits may partly determine the results; in fact, Fischer et al. (2014) highlight the need of homogenising the criteria to determine the cognitive disturbances in MS as the literature is highly variable. In addition, we selected the scaled score 6 as a threshold in the NN battery, while it consider a range from -1.6 to -1.3 SD under the mean, thus being quite restrictive determining the deficits. To note here also is the classification of the tests according to the different cognitive domains that may influence the results. Future studies should also consider the possibility of relate all these data with magnetic resonance imaging examination in order to give some anatomical and/or functional response to the findings highlighted here.

In conclusion, the NN battery detects adequately cognitive deficits in MS, and it demonstrates superiority in detecting cognitive alterations. This detection is superior in all cognitive domains shared by that both batteries (excepting the verbal memory, where the SRT test detects more patients with an alteration than the FCSRT test). We found more differences in terms of cognitive deficits depending on the years of evolution of MS. In MS patients classified as having cognitive alteration by means of the NN battery, the most affected domains were the executive function, attention and memory.

FUNDING

No funding

REFERENCES

- Abasiyanik, Z., Ertekin, Ö., Kaharaman, T., Yigit, P. & Özakbas, S. (2019). The effects of Clinical Pilates training on walking, balance, fall risk, respiratory, and cognitive functions in persons with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Explore*, 17.
- Achiron, A., & Barak, Y. (2003). Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74, 443-446.
- Achiron, A., Polliack, M., Rao, S. M., Barak, Y., Lavie, M., Appelboim, N., et al. (2005). Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76, 744-749.
- Achiron, A., Chapman, J., Magalashvili, D., Dolev, M., Lavie, M., Bercovich, E., et al. (2013). Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *PLoS One*, 8, e71058.
- Amato, M. P., Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology*, 58, 1602-1606.
- Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Ludice, A., Della Pina, D. et al. (2010). Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study. *Multiple Sclerosis*, 16, 1474-1482.
- Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Hakiki, B., Giannini, M., et al. (2010). Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 31, S211-214.
- Amato, M. P., Zipoli, V., & Portaccio, E. (2006). Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of the Neurological Sciences*, 245, 41-46.
- Amato, M. P., Zipoli, V., & Portaccio, E. (2008). Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8, 1585-1596.
- Aranciva, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.

- M., Rognoni, T., et al. (2012). Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults project): Norms for the Boston Naming Test and the Token Test. *Neurología*, 27, 394-399.
- Arango-Lasprilla, J. C., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. (2007). [Neuropsychological profile of multiple sclerosis]. *Psicothema*, 19, 1-6.
- Basso, M. R., Beason-Hazen, S., Lynn, J., Rammohan, K., & Bornstein, R. A. (1996). Screening for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 53, 980-984.
- Beatty, W. W., Paul, R. H., Wilbanks, S. L., Hames, K. A., Blanco, C. R., & Goodkin, D. E. (1995). Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI). *Neurology*, 45, 718-723.
- Beck, A.T., Steer, R.A., & Brown, G.K. (2011). *Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II)*. Pearson Educación S.A.
- Benedict, R. H. B., Munschauer, F., Linn, R., Miller, C., Murphy, E., Foley, F., & Jacobs, L. (2003). Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Multiple Sclerosis*, 9, 95-101.
- Benedict, R. H. B., Fischer, J. S., Archibald, C. J., Arnett, P. A., Beatty, W. W., Bobholz, J., et al. (2002). Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *The Clinical Neuro-psychologist*, 16, 381-397.
- Benito-León, J., Morales, J. M., & Rivera-Navarro, J. (2002). Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. *European Journal of Neurology*, 9, 497-502.
- Benton, A., Hannay, H. J., & Varney, N. R. (1975). Visual perception of line direction in patients with unilateral brain disease. *Neurology*, 25, 907-910.
- Bever, C. T., Grattan, L., Panitch, H. S., & Johnson, K. P. (1995). The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests for Multiple Sclerosis: a preliminary serial study. *Multiple Sclerosis*, 1, 165-169.
- Bobholz, J. A., Rao, S. M., Lobeck, L., Elsinger, C., Gleason, A., Kanz, J., et al. (2006). fMRI study of episodic memory in relapsing-remitting MS: correlation with T2 lesion volume. *Neurology*, 67, 1640-1645.
- Boringa, J. B., Lazeron, R. H., Reuling, I. E., Adèr, H. J., Pfenning, L., Lindeboom, J., et al. (2001). The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Multiple Sclerosis*, 7, 263-267.
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6, 433-440.
- Buschke, H. (1973). Selective reminding for analysis of memory and learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 12, 543-550.
- Calvo, L., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., et al. (2013). Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for the Visual Object and Space Perception Battery and Judgment of Line Orientation tests. *Neurología*, 28, 153-159.
- Campbell, J., Rashid, W., Cercignani, M., & Langdon, D. (2017). Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgraduate Medical Journal*, 93, 143-147.
- Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Calvo, L., et al. (2013). Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for verbal fluency tests. *Neurología*, 28, 33-40.

- Cerezo-García, M., Martín-Plasencia, P., & Aladro-Benito, Y. (2015). Alteration profile of executive functions in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, *131*, 313-320.
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, *7*, 1139-1151.
- Crawford, J., Wright, R., & Bate, A. (1995). Verbal, figural and ideational fluency in CHI. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *1*, 321.
- Culbertson, W., & Zillmer, E. (2001). *Tower of London-Drexel University. TOLDX*. North Tonawanda, NY: Multihealth Systems.
- De Castro, P., Aranguren, A., Arteche, E., & Otano, M. (2002). [Cognitive deterioration in multiple sclerosis]. *Anales Del Sistema Sanitario De Navarra*, *25*, 167-178.
- De Renzi, E., & Faglioni, P. (1978). Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *14*, 41-49.
- DeLuca, G. C., Yates, R. L., Beale, H., & Morrow, S. A. (2015). Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical, radiologic and pathologic insights. *Brain Pathology*, *25*, 79-98.
- Deluca, J., Leavitt, V. M., Chiaravalloti, N., & Wylie, G. (2013). Memory impairment in multiple sclerosis is due to a core deficit in initial learning. *Journal of Neurology*, *260*, 2491-2496.
- Dent, A., & Lincoln, N. B. (2000). Screening for memory problems in multiple sclerosis. *The British Journal of Clinical Psychology*, *39*, 311-315.
- Feinstein, A., Magalhaes, S., Richard, J.F., Audet, B., & Moore, C. (2014). The link between multiple sclerosis and depression. *Nature Reviews. Neurology*, *10*, 507-517.
- Fischer, M., Kunkel, A., Bublak, P., Faiss, J. H., Hoffmann, F., Sailer, M., et al. (2014). How reliable is the classification of cognitive impairment across different criteria in early and late stages of multiple sclerosis? *Journal of the Neurological Sciences*, *343*, 91-99.
- Franklin, G. M., Heaton, R. K., Nelson, L. M., Filley, C. M., & Seibert, C. (1988). Correlation of neuropsychological and MRI findings in chronic/progressive multiple sclerosis. *Neurology*, *38*, 1826-1829.
- Glanz, B. I., Holland, C. M., Gauthier, S. A., Amunwa, E. L., Liptak, Z., Houtchens, M. K., et al. (2007). Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *13*, 1004-1010.
- Gronwall, D. M. (1977). Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, *44*, 367-373.
- Hansen, S., Muenssinger, J., Kronhofmann, S., Lautenbacher, S., Oschmann, P., & Keune, P. M. (2015). Cognitive screening tools in multiple sclerosis revisited: sensitivity and specificity of a short version of Rao's Brief Repeatable Battery. *BMC Neurology*, *15*, 246.
- Henry, J. D., & Beatty, W. W. (2006). Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, *44*, 1166-1174.
- Kalb, R., Feinstein, A., Rohrig, A., Sankary, L., & Willis, A. Depression and Suicidality in Multiple Sclerosis: Red Flags, Management Strategies, and Ethical Considerations. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *28*, 19 (10).
- Kaplan, E., Fein, D., Morris, R., & Delis, D. (1991). *WAIS-R as a neuropsychological instrument*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (2001). *The Boston Naming Test*. (2nd ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue se-

- verity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, 46, 1121-1123.
- Langdon, D. W., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., et al. (2012). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis*, 18, 891-898.
- Lengenfelder, J., Bryant, D., Diamond, B. J., Kalmar, J. H., Moore, N. B., & DeLuca, J. (2006). Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 229-238.
- Martín, N., Peña Casanova, J., Rognoni, T., Casals-Coll, M., Quintana, M., Manero, R.M., et al. (2019). Spanish Multicenter Normative Studies: Young Adult Sample (NEURONORMA Young Adults Project) *The Clinical Neuropsychologist* (in press).
- McCarthy, M., Beaumont, J. G., Thompson, R., & Peacock, S. (2005). Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20, 705-718.
- Moccia, M., Lanzillo, R., Palladino, R., Chang, K. C.-M., Costabile, T., Russo, C., et al. (2016). Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Multiple Sclerosis*, 22, 659-667.
- Mrabet, S., Ben Ali, N., Kchaou, M., & Belal, S. (2014). Depression in multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, 170, 700-702.
- Nunnari, D., De Cola, M. C., D'Aleo, G., Rifici, C., Russo, M., Sessa, E., et al. (2015). Impact of depression, fatigue, and global measure of cortical volume on cognitive impairment in multiple sclerosis. *BioMed Research International*, 2015, 519785.
- Olivares, T., Nieto, A., Sánchez, M. P., Wollmann, T., Hernández, M. A., & Barroso, J. (2005). Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11, 191-197.
- Osterrieth, P. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et la mémoire. *Arch Psychol*, 30, 206-356.
- Palomo, R., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., et al. (2013). Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure (copy and memory) and Free and Cued Selective Reminding Test. *Neurologia*, 28, 226-235.
- Partington, J., & Leiter, R. (1949). Leiter R. Partington's pathways test. *The Psychological Service Center Bulletin*, 1, 19-20.
- Peña-Casanova, J. (2005). Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. In *Test Barcelona Revisado*. Barcelona: Masson.
- Peña-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gómez-Ansón, B., Oliva, R., et al. (2009a). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): methods and sample characteristics. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 307-319.
- Peña-Casanova, J., Casals-Coll, M., Quintana, M., Sánchez-Benavides, G., Rognoni, T., Calvo, L., et al. (2012). [Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults Project): methods and characteristics of the sample]. *Neurologia*, 27, 253-260.
- Peña-Casanova, J., Gramunt-Fombuena, N., Quiñones-Ubeda, S., Sánchez-Benavides, G., Aguilar, M., Badenes, D., et al. (2009b). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Rey-Osterrieth complex figure (copy and memory), and free and cued selective reminding test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 371-393.
- Peña-Casanova, J., Quintana-Aparicio, M., Quiñones-Ubeda, S., Aguilar, M., Moli-

- nuevo, J. L., Serradell, M., et al. (2009c). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the visual object and space perception battery-abbreviated, and judgment of line orientation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 355-370.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Aguilar, M., Casas, L., Molinuevo, J. L., et al. (2009d). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for Boston naming test and token test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 343-354.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., et al. (2009e). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24, 395-411.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Molinuevo, J. L., et al. (2009f). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Stroop color-word interference test and the Tower of London-Drexel. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 413-429.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L., et al. (2009g). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 321-341.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., et al. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, 69, 292-302.
- Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Siracusa, G., Sorbi, S., & Amato, M. P. (2009). A short version of Rao's Brief Repeatable Battery as a screening tool for cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 23, 268-275.
- Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Ludice, A., Pina, D. D., Malentacchi, G. M., et al. (2010). Reliability, practice effects, and change indices for Rao's Brief Repeatable Battery. *Multiple Sclerosis*, 16, 611-617.
- Potagas, C., Giogkaraki, E., Koutsis, G., Mandellos, D., Tsirempoulou, E., Sfagos, C., et al. (2008). Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *Journal of the Neurological Sciences*, 267, 100-106.
- Raggi, A., Covelli, V., Schiavolin, S., Scaratii, C., Leonardi, M., & Willems, M. (2016). Work-related problems in multiple sclerosis: a literature review on its associates and determinants. *Disability and Rehabilitation*, 38 (10), 936-44.
- Ramier, A. M., & Hécaen, H. (1970). [Respective rôles of frontal lesions and lesion lateralization in «verbal fluency» deficiencies]. *Revue Neurologique*, 123, 17-22.
- Rao, S. (1990). *A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis*. New York, USA: National Multiple Sclerosis Society.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41, 685-691.
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, 28, 286-340.
- Rietberg, M.B., & Wegen, E.E. (2019). Clinimetrics: The Neurological Fatigue Index for Multiple Sclerosis. *Journal of Physiotherapy*, 30.
- Rognoni, T., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M.,

- Calvo, L., et al. (2013). Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for Stroop Color-Word Interference and Tower of London-Drexel University tests. *Neurología*, 28, 73-80.
- Ruet, A., Deloivre, M., Charré-Morin, J., Hamel, D., & Brochet, B. (2013). Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology*, 80, 1501-1508.
- Schulz, D., Kopp, B., Kunkel, A., & Faiss, J. H. (2006). Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253, 1002-1010.
- Sepulcre, J., Vanotti, S., Hernández, R., Sandoval, G., Cáceres, F., Garcea, O., et al. (2006). Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Multiple Sclerosis*, 12, 187-195.
- Simone, I. L., Carrara, D., Tortorella, C., Caccarelli, A., & Livrea, P. (2000). Early onset multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 21, S861-863.
- Smith, A. (1973). *Digit Modalities Test Manual*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Stroop, J. (1992). Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. *Journal of Experimental Psychology: General*, 121, 15-23.
- Tamayo, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., et al. (2012). [Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults Project): norms for the verbal span, visuospatial span, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test and Symbol Digit Modalities Test]. *Neurología*, 27, 319-329.
- Warrington, E., & James, M. (1991). *Object and Space Perception Battery*. Suffolk: Thames Valley Test Co.
- Wechsler, D. (2004). *Escala de memoria Wechsler-III. Manual técnico*. Madrid: TEA Ediciones.
- World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. (1997). *JAMA*, 277, 925-926.
- Zipoli, V., Goretti, B., Hakiki, B., Siracusa, G., Sorbi, S., Portaccio, E., et al. (2010). Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 16, 62-67.

TABLES

TABLE 1. NEUROPSYCHOLOGICAL BATTERIES: TESTS INCLUDED

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| NEURONORMA battery (NN) |
| Boston Naming Test (BNT) (Kaplan, et al., 1983) |
| Visuospatial Span (Corsi's blocks) (Wechsler, 2004) |
| Verbal span (Digits) (Peña-Casanova, 2005) |
| Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) (Buschke, 1984) |
| Verbal fluency (Peña-Casanova, 2005) |
| Judgment of Line Orientation (JLO) (Benton, Hannay, & Varney, 1975) |
| Letter-Number Sequencing (LNS) (Wechsler, 2004) |
| Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF) (Meyers et al., 1995) |
| Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Smith, 1982) |
| Stroop Color-Word Interference Test (Golden, 1978) |
| Trail Making Test (TMT) (Reitan, 1992) |
| Token test (De Renzi et al., 1978) |
| Tower of London Drexel University version (TOLDX) (Culbertson et al., 2000) |
| Visual Object and Space Perception Battery (VOSP) (Warrington et al., 1991) |
| The brief repeatable battery of neuropsychological tests (BRB-N) (version A) |
| Selective Reminding Test (SRT) (Buschke, 1973) |
| 10/36 Spatial Recall (SPART) |
| Symbol Digit Modalities (SDMT) (oral version) |
| Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) (Gronwall, 1977) |
| Word List Generation (WLG) |

TABLE 2. VARIABLES USED TO COMPARE THE NEUROPSYCHOLOGICAL BATTERIES BY COGNITIVE DOMAINS

| NEURONORMA battery (NN) | | The brief repeatable battery of neuropsychological tests (BRB-N) (Rao, 1990) | |
|-------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Cognitive domain | Variables | Cognitive domain | Variables |
| Attention | Forward verbal and visual span | Attention | SDMT, PASAT 3 ⁹ |
| | SDMT TMT-A & B | | |
| Working memory | Backward verbal and visual span | | |
| | LNS | | |
| Memory | FCSRT immediate and delayed total recall | Verbal and visuo spatial memory | SRT-S, SRT-R, SRT-D, 10/36 spatial recall test, 10/36 spatial delayed recall |
| | ROCF memory 3 and 30 minutes, ROCF recognition | | |
| Visuo spatial function | JLO | | |
| Executive function | Stroop color-words | | |
| | TOL-DX total moves | | |
| | TOL-DX time of execution | | |
| Language | BNT, | Language | WLG |
| | Token test | | |
| | Fluency: semantic and formal | | |
| Praxis & execution | ROCF copy and copy-time | | |

Note. BNT, Boston Naming Test; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding test; JLO, Judgment of Line Orientation; LNS, Letter Number Sequencing; PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test; ROCF, Rey-Osterrieth Complex Figure; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; SRT-D, Selective Reminding Test – Delayed; SRT-R, Selective Reminding Test - Consistent Retrieval; SRT-S, Selective Reminding Test - Storage; TMT, Trail Making Test forms A & B; TOL-DX, Tower of London Drexel University; WLG, Word List Generation

TABLE 3. SOCIODEMOGRAPHIC AND CLINICAL VARIABLES OF THE SAMPLE WITH MS R-R

| | N (%) or Mean (SD) [range] |
|-----------------------------------------|----------------------------|
| Gender, Males | 11 (45.8%) |
| Age, years | 36.2 (6.5) [23-47] |
| Schooling, years | 14.5 (2.9) [8-19] |
| EDSS score | 1.35 (1.02) [0-3] |
| Evolution of the disease, years | 8.4 (6.6) [1-29] |
| Number of episodes | 3.3 (2.7) [1-10] |
| Time since last episode, years | 3.6 (3.6) [1-17] |
| Use of pharmacological treatment for MS | 18 (75%) |
| Other drugs used | 8 (33.3%) |
| Cognitive complaints | 9 (37.5%) |

Note. EDSS: Expanded Disability Status Scale; MS R-R, Relapsing-remittent multiple sclerosis; SD: Standard deviation

TABLE 4. CLASSIFICATION OF SUBJECTS WITH OR WITHOUT COGNITIVE IMPAIRMENT ACCORDING TO THE TWO NEUROPSYCHOLOGICAL BATTERIES AND COMPARISON OF COMMON DOMAINS

| N (%) | Domain | No | Yes | Total |
|-----------------------------------------------|-----------------------------|--------------|------------|------------|
| NN | Global cognitive impairment | BRB-N | | |
| | No | 8 (33.3%) | 1 (4.2%) | 9 (37.5%) |
| | Yes | 12 (50.0%) | 3 (12.5%) | 15 (62.5%) |
| Forward span, SDMT & TMT | Total | 20 (83.3%) | 4 (16.7%) | |
| | Attention | SDMT & PASAT | | |
| | No | 9 (37.5%) | 3 (12.5%) | 12 (50.0%) |
| FCSRT | Yes | 9 (37.5%) | 3 (12.5%) | 12 (50.0%) |
| | Total | 18 (75.0%) | 6 (25.0%) | |
| | Verbal memory | SRT | | |
| ROCF | No | 10 (41.7%) | 7 (29.2%) | 17 (70.8%) |
| | Yes | 3 (12.5%) | 4 (16.7%) | 7 (29.2%) |
| | Total | 13 (54.2%) | 11 (45.8%) | |
| BNT, Token test, fluency (animals & letter P) | Visual memory | SPART | | |
| | No | 17 (70.8%) | 2 (8.3%) | 19 (79.2%) |
| | Yes | 5 (20.8%) | 0 (0.0%) | 5 (20.8%) |
| BNT, Token test, fluency (animals & letter P) | Total | 22 (91.7%) | 2 (8.3%) | |
| | Language | WLG | | |
| | No | 14 (58.3%) | 3 (12.5%) | 17 (70.8%) |
| TOL-DX | Yes | 5 (20.8%) | 2 (8.3%) | 7 (29.2%) |
| | Total | 19 (79.2%) | 5 (20.8%) | |

Note. BNT, Boston Naming Test; BRB-N, Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; JLO, Judgment of Line Orientation; LNS, Letter Number Sequencing; NN, Neuronorma; PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test; ROCF, Rey-Osterrieth Complex Figure; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; SPART, 10/36 Spatial Recall Test; SRT-S, Selective Reminding Test - Storage, SRT-R, Selective Reminding Test - Consistent Retrieval; SRT-D, Selective Reminding Test - Delayed; TMT, Trail Making Test forms A & B; TOL-DX, Tower of London Drexel University; WLG, Word List Generation

TABLE 5. MAIN DEMOGRAPHIC AND CLINICAL COMPARISON OF THE MS PATIENTS ATTENDING THE EDSS AND THE YEARS OF EVOLUTION OF THE DISEASE

| | Total sample | EDSS | | | Years of evolution | | |
|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|----------------------|----------------------|---------|
| | N=24 | EDSS≤1 (n=14) | EDSS>1 (n=10) | | <8 (n=13) | ≥8 (n=11) | |
| | Mean (SD) [range] | Mean (SD) [range] | Mean (SD) [range] | Sig. | Mean (SD) [range] | Mean (SD) [range] | Sig. |
| Age | 36.21 (6.52) | 35.14 (7.04) | 37.70 (5.74) | 0.518 | 32.31 (5.57) | 40.82 (4.17) | 0.001 |
| Education, years | 14.54 (2.95) | 14.64 (3.05) | 14.40 (2.95) | 0.675 | 15.62 (2.69) | 13.27 (2.83) | 0.035 |
| Evolution time, years | 8.38 (6.58) | 7.36 (6.78) | 9.80 (6.36) | 0.229 | 4.15 (1.91) | 13.36 (6.68) | <0.0005 |
| EDSS | 1.354 (1.02) | 0.643 (0.50) | 2.350 (0.63) | <0.0005 | 1.038 (0.92) | 1.727 (1.03) | 0.112 |
| Number of episodes | 3.33 (2.68) | 3.07 (2.59) | 3.70 (2.91) | 0.549 | 2.31 (1.44) | 4.55 (3.33) | 0.080 |

Note. EDSS, Expanded Disability Status Scale; SD, Standard Deviation, Sig., Signification

TABLE 6. SCORES OF THE NN AND BRB-N BATTERIES' TESTS ACCORDING TO THE EDSS AND THE YEARS OF EVOLUTION

| | EDSS | | Sig. | Years of evolution | |
|-------------------------------------|------------------|------------------|-------|--------------------|---------------|
| | EDSS ≤1(n=14) | EDSS >1(n=10) | | < 8 (n=13) | ≥ 8 (n=11) |
| | Mean (SD) | Mean (SD) | | Mean (SD) | Mean (SD) |
| BRB-N | | | | | |
| SRT storage | 47.00 (8.27) | 43.30 (15.88) | 0.463 | 47.85 (7.88) | 42.64 (15.27) |
| SRT consistent retrieval | 37.21 (12.07) | 33.00 (16.03) | 0.278 | 39.46 (10.25) | 30.73 (16.11) |
| SRT delayed | 9.14 (1.61) | 7.80 (2.62) | 0.159 | 9.08 (2.02) | 8.00 (2.24) |
| SPART | 20.57 (4.20) | 21.90 (5.00) | 0.445 | 22.62 (3.53) | 19.36 (5.03) |
| SPART delayed | 7.50 (1.87) | 7.30 (2.45) | 0.952 | 8.15 (2.04) | 6.55 (1.86) |
| SDMT-Oral | 58.64 (14.35) | 53.90 (13.29) | 0.305 | 60.23 (9.51) | 52.45 (17.17) |
| PASAT 3" | 44.29 (11.67) | 41.40 (11.72) | 0.597 | 42.85 (11.62) | 43.36 (11.97) |
| WLG | 26.29 (6.72) | 21.40 (4.62) | 0.046 | 25.85 (6.07) | 22.36 (6.36) |
| NN* | | | | | |
| Digit forward | 10.71 (2.02) | 11.30 (2.95) | 0.696 | 11.62 (2.29) | 10.18 (2.40) |
| Digit backward | 9.43 (1.95) | 10.50 (3.60) | 0.589 | 9.85 (2.19) | 9.91 (3.39) |
| Corsi blocks forward | 10.21 (3.24) | 9.70 (2.45) | 0.788 | 10.31 (3.15) | 9.64 (2.66) |
| Corsi blocks backward | 10.50 (3.35) | 9.70 (3.77) | 0.457 | 11.69 (2.39) | 8.36 (3.78) |
| TMT A | 9.21 (2.67) | 8.80 (3.99) | 0.906 | 8.62 (3.31) | 9.55 (3.17) |
| TMT B | 9.43 (3.32) | 8.20 (3.43) | 0.227 | 8.62 (3.53) | 9.27 (3.26) |
| SDMT | 10.29 (2.79) | 8.10 (3.18) | 0.059 | 9.31 (2.87) | 9.45 (3.48) |
| BNT | 11.64 (3.61) | 9.20 (2.49) | 0.092 | 10.77 (3.44) | 10.45 (3.42) |
| Token test | 13.14 (5.39) | 9.60 (4.65) | 0.083 | 11.00 (5.26) | 12.45 (5.48) |
| JLO | 10.79 (3.75) | 10.30 (4.69) | 0.659 | 10.69 (3.84) | 10.45 (4.53) |
| FCSRT 1 st try | 9.86 (2.96) | 9.60 (4.22) | 0.654 | 11.38 (2.22) | 7.82 (3.74) |
| FCSRT total free recall (immediate) | 9.21 (3.85) | 8.50 (4.22) | 0.769 | 10.77 (3.42) | 6.73 (3.44) |
| FCSRT total recall | 10.86 (3.98) | 8.80 (5.35) | 0.251 | 11.00 (4.22) | 8.82 (4.96) |
| FCSRT delayed free recall | 9.29 (4.25) | 7.90 (2.81) | 0.344 | 10.00 (3.56) | 7.18 (3.43) |
| FCSRT delayed total recall | 14.64 (5.60) | 9.70 (6.08) | 0.062 | 14.69 (5.22) | 10.09 (6.55) |
| ROCF Copy accuracy | 8.29 (2.16) | 8.80 (1.62) | 0.521 | 9.08 (1.66) | 7.82 (2.09) |
| ROCF Time | 9.07 (2.67) | 9.40 (2.01) | 0.976 | 8.31 (2.56) | 10.27 (1.68) |

| | | | | | |
|------------------------------|---------------|---------------|-------|---------------|---------------|
| ROCF 3 min | 9.50 (2.88) | 9.50 (1.58) | 0.768 | 10.46 (1.90) | 8.36 (2.46) |
| ROCF 30 min | 9.86 (2.93) | 9.30 (1.83) | 0.475 | 10.85 (2.08) | 8.18 (2.23) |
| ROCF recognition | 9.29 (2.46) | 8.30 (1.83) | 0.229 | 9.38 (2.47) | 8.27 (1.85) |
| Fluency animals | 10.14 (2.14) | 9.70 (3.97) | 0.746 | 10.77 (3.44) | 9.00 (2.05) |
| Fluency fruits/vegetables | 10.07 (2.92) | 8.70 (2.36) | 0.173 | 10.15 (2.54) | 8.73 (2.87) |
| Fluency kitchen tools | 10.14 (3.09) | 7.40 (1.51) | 0.022 | 10.00 (3.14) | 7.82 (2.04) |
| Fluency verbs | 9.57 (3.25) | 8.30 (2.75) | 0.302 | 9.85 (2.54) | 8.09 (3.45) |
| Fluency P | 9.21 (2.23) | 9.60 (3.13) | 0.653 | 9.23 (3.06) | 9.55 (2.02) |
| Fluency M | 9.86 (1.92) | 9.70 (2.06) | 0.928 | 10.08 (1.85) | 9.45 (2.07) |
| Fluency R | 9.07 (2.67) | 8.90 (1.91) | 0.633 | 9.08 (2.47) | 8.91 (2.30) |
| Stroop A | 9.21 (2.91) | 6.67 (2.60) | 0.047 | 8.75 (2.83) | 7.64 (3.23) |
| Stroop B | 8.79 (2.97) | 9.44 (2.92) | 0.775 | 9.08 (2.71) | 9.00 (3.23) |
| Stroop C | 8.07 (3.39) | 7.56 (2.07) | 0.799 | 7.33 (2.27) | 8.45 (3.48) |
| TOL-DX total correct score | 11.07 (2.62) | 11.00 (2.21) | 0.720 | 10.62 (2.73) | 11.55 (1.97) |
| TOL-DX total move score | 10.07 (2.65) | 9.80 (3.33) | 0.836 | 9.54 (3.02) | 10.45 (2.77) |
| TOL-DX initiation time | 9.36 (2.98) | 9.50 (1.43) | 0.809 | 8.92 (2.72) | 10.00 (1.95) |
| TOL-DX execution time | 9.14 (2.11) | 8.70 (2.50) | 0.614 | 8.77 (2.28) | 9.18 (2.27) |
| TOL-DX problem solving time | 9.07 (2.24) | 8.90 (2.28) | 0.789 | 8.69 (2.21) | 9.36 (2.25) |
| VOSP object decision | 10.50 (3.08) | 11.00 (3.43) | 0.602 | 10.15 (3.13) | 11.36 (3.23) |
| VOSP progressive silhouettes | 9.43 (2.28) | 9.70 (2.87) | 0.905 | 9.23 (2.77) | 9.91 (2.17) |
| VOSP position discrimination | 16.29 (4.36) | 14.20 (6.14) | 0.320 | 15.08 (5.58) | 15.82 (4.85) |
| VOSP number location | 14.71 (5.41) | 10.00 (5.60) | 0.065 | 13.54 (5.93) | 11.82 (5.95) |
| LNS total | 9.71 (2.61) | 8.90 (3.38) | 0.218 | 9.77 (2.62) | 8.91 (3.30) |
| Other scales | | | | | |
| FSS visit 1 | 26.29 (12.96) | 37.90 (12.22) | 0.046 | 29.08 (11.94) | 33.55 (15.76) |
| FSS visit 2 | 30.21 (12.62) | 38.90 (15.92) | 0.168 | 33.54 (12.16) | 34.18 (17.37) |
| BDI-II | 9.54 (8.29) | 10.30 (6.93) | 0.685 | 9.85 (6.53) | 9.90 (9.12) |

Note. BDI-II, Beck Depression Inventory; BNT, Boston Naming test; BRB-N, Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test; EDSS, Expanded Disability Status Scale; FCSRT, Free and cued selective reminding test; FSS, Fatigue Severity Scale; JLO, Judgment of Line Orientation; LNS, Letter-Number Sequencing; NN, Neuronorma; PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test; ROFC, Rey-Osterrieth Complex Figure; SD, Standard Deviation; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; Sig., Signification; SPART, 10/36 Spatial Recall Test; SRT-S, Selective Reminding Test; TMT, Trail Making Test; TOL-DX, Tower of London Drexel University version; VOSP, Visual Object and Space Perception Battery; WLJ, Word List Generation

*NN means correspond to the scaled scores

FIGURE LEGENDS

Figure 1. NN battery: most affected tests. Abbreviations: FCSRT, Free and Cued Selective Reminding test; JLO, Judgment of Line Orientation; ROCF, Rey-Osterrieth Complex Figure; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; TMT, Trail Making Test; TOL-DX, Tower of London Drexel University; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery

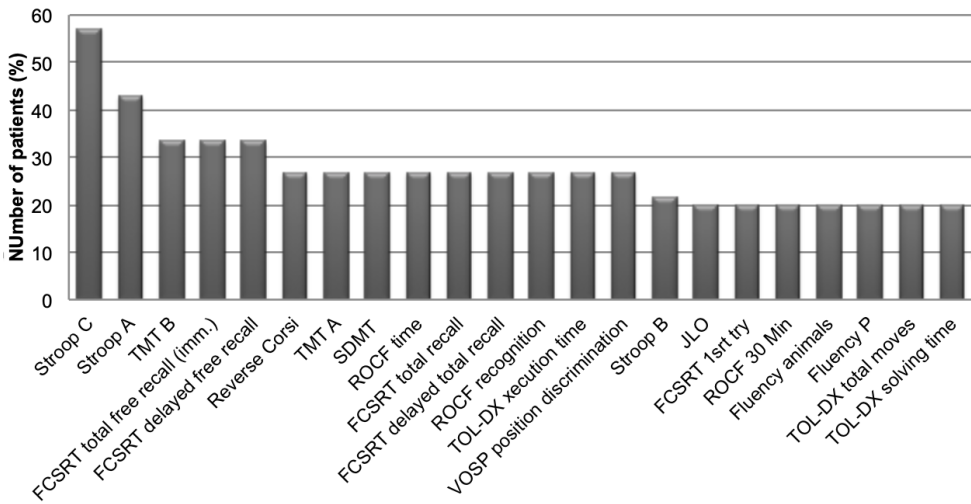


Figure 2. NN battery: neuropsychological mean profile of all patients. Abbreviations: FCSRT, Free and Cued Selective Reminding test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; TOL-DX, Tower of London Drexel University; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery

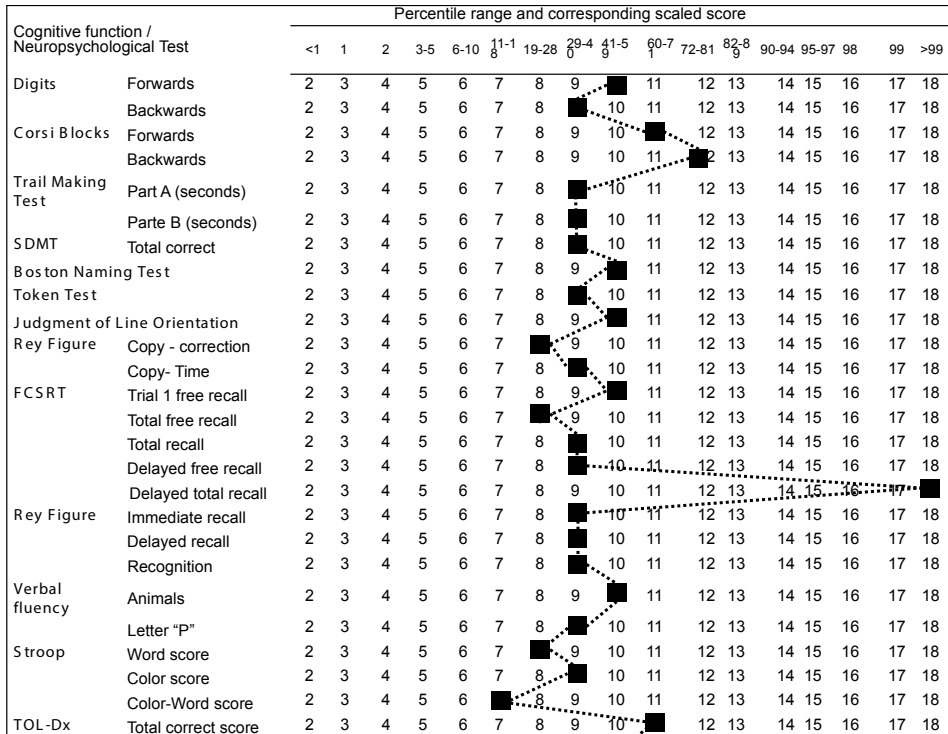


Figure 3. NN battery: neuropsychological mean profile attending the EDDS scores. Abbreviations: FCSRT, Free and Cued Selective Reminding test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; TOL-DX, Tower of London Drexel University; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery

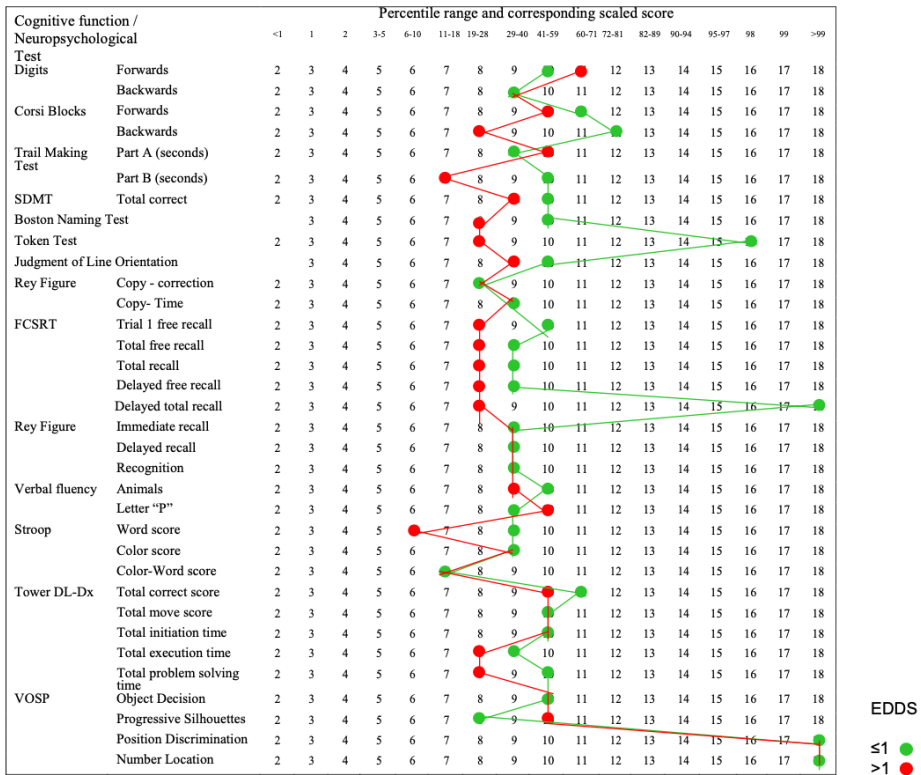
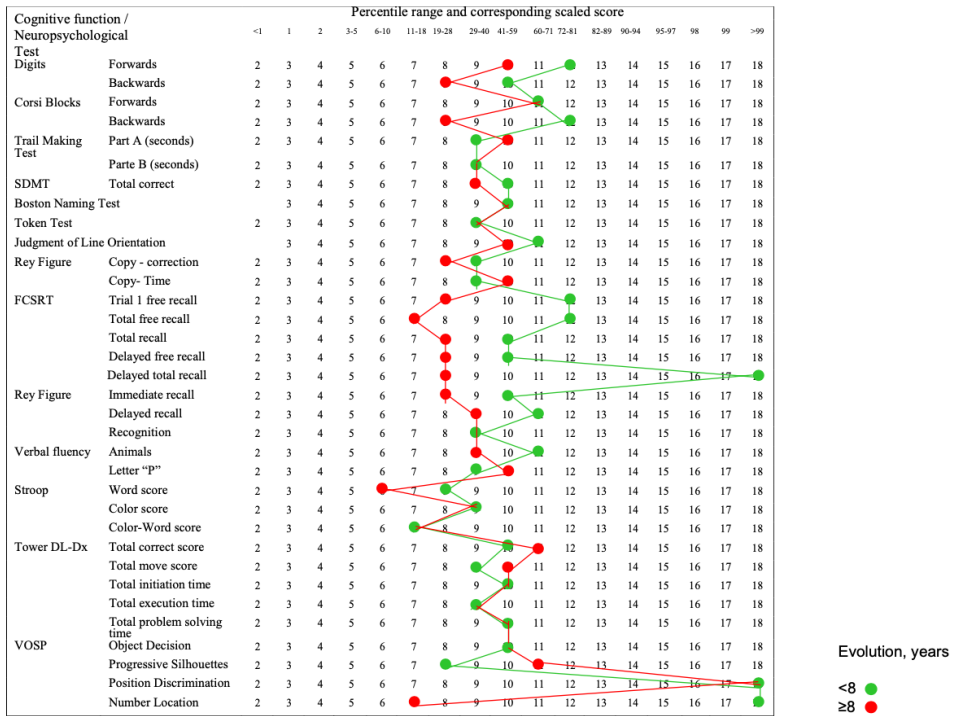


Figure 4. NN battery: neuropsychological mean profile attending the years of evolution of the disease. Abbreviations: FCSRT, Free and Cued Selective Reminding test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; TOL-DX, Tower of London Drexel University; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery



SUPPLEMENTARY MATERIAL

TABLE I. SCALED AND RAW SCORES MEAN FOR THE WHOLE SAMPLE

| | Scaled scores | | Raw scores | |
|-------------------------------------|---------------|-------|------------|--------|
| | Mean | SD | Mean | SD |
| BRB-N | | | | |
| SRT storage | - | - | 45.46 | 11.865 |
| SRT consistent retrieval | - | - | 35.46 | 13.689 |
| SRT delayed | - | - | 8.58 | 2.145 |
| SPART | - | - | 21.13 | 4.495 |
| SPART delayed | - | - | 7.42 | 2.083 |
| SDMT-Oral | - | - | 56.67 | 13.824 |
| PASAT 3" | - | - | 43.08 | 11.523 |
| WLG | - | - | 24.25 | 6.319 |
| NN | | | | |
| Forward digits | 10.96 | 2.404 | 6.29 | .999 |
| Backward digits | 9.88 | 2.740 | 4.67 | 1.274 |
| Forward Corsi | 10.00 | 2.889 | 5.75 | .989 |
| Backward Corsi | 10.17 | 3.472 | 5.42 | 1.176 |
| TMT A | 9.04 | 3.210 | 31.04 | 11.962 |
| TMT B | 8.92 | 3.348 | 73.04 | 30.756 |
| SDMT | 9.38 | 3.090 | 54.79 | 12.332 |
| BNT | 10.63 | 3.360 | 53.33 | 3.691 |
| Token test | 11.67 | 5.297 | 35.063 | 1.1259 |
| JLO | 10.58 | 4.074 | 24.58 | 4.529 |
| FCSRT 1 st try | 9.75 | 3.455 | 2.08 | 1.349 |
| FCSRT total free recall (immediate) | 8.92 | 3.933 | 8.29 | 2.349 |
| FCSRT total recall | 10.00 | 4.606 | 30.67 | 7.173 |
| FCSRT delayed free recall | 8.71 | 3.712 | 44.25 | 3.848 |
| FCSRT delayed total recall | 12.58 | 6.192 | 11.38 | 2.975 |
| ROCF Copy | 8.50 | 1.934 | 31.271 | 3.9203 |
| ROCF Time | 9.21 | 2.377 | 160.04 | 56.515 |
| ROCF 3 min | 9.50 | 2.377 | 14.92 | 1.666 |
| ROCF 30 min | 9.63 | 2.499 | 19.833 | 5.6080 |
| ROCF recognition | 8.88 | 2.232 | 19.917 | 5.5573 |
| Stroop A | 8.22 | 3.014 | 15.96 | 4.175 |
| Stroop B | 9.04 | 2.900 | 104.30 | 12.921 |
| Stroop C | 7.87 | 2.897 | 72.52 | 11.065 |
| TOL-DX total correct score | 11.04 | 2.404 | 42.26 | 9.521 |
| TOL-DX total move score | 9.96 | 2.881 | 5.04 | 2.177 |

| | | | | |
|----------------------------------|-------|-------|--------|--------|
| TOL-DX initiation time | 9.42 | 2.412 | 29.17 | 16.386 |
| TOL-DX execution time | 8.96 | 2.236 | 64.42 | 48.344 |
| TOL-DX problem solving time | 9.00 | 2.207 | 223.38 | 76.435 |
| VOSP object decision | 10.71 | 3.169 | 287.79 | 82.375 |
| VOSP progressive silhouettes | 9.54 | 2.484 | 17.88 | 1.454 |
| VOSP position discrimination | 15.42 | 5.158 | 6.96 | 1.876 |
| VOSP number location | 12.75 | 5.870 | 19.75 | .532 |
| Verbal fluency animals | 9.96 | 2.971 | 19.92 | 1.863 |
| Verbal fluency fruits/vegetables | 9.50 | 2.735 | 20.12 | 4.337 |
| Fluency kitchen tools | 9.00 | 2.859 | 14.38 | 3.865 |
| Verbal fluency verbs | 9.04 | 3.057 | 20.83 | 7.063 |
| Verbal fluency P | 9.38 | 2.584 | 23.96 | 5.246 |
| Verbal fluency M | 9.79 | 1.933 | 14.46 | 3.538 |
| Verbal fluency R | 9.00 | 2.341 | 12.42 | 3.283 |
| LNS total | 9.38 | 2.916 | 10.63 | 2.410 |

BNT, Boston Naming Test; FCSRT, Free and cued selective reminding test; JLO, Judgment of Line Orientation; LNS, Letter-Number Sequencing; PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test; ROCF, Rey-Osterrieth Complex Figure; TOL^{DX}, Tower of London Drexel University version; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; SPART, 10/36 Spatial Recall; SRT, Selective Reminding Test; TMT, Trial Making Test; VOSP, Selected test of the Visual Object and Space Perception; WLG, Word List Generation



Universitat Autònoma de Barcelona

Esta tesis doctoral ha sido defendida el día _____ de _____ del 2019 en el centro _____ de la Universitat Autònoma de Barcelona delante del tribunal formado por los DOCTORES abajo asignados, habiendo obtenido una calificación:

Presidente/a

Vocal

Vocal

Vocal

Secretario/a

Doctorando/a



Universitat Autònoma de Barcelona