

Disfunción ejecutiva. Síntomas y relevancia de su detección desde Atención Primaria

Rocío Vayas Abascal^a y Luis Carrera Romero^b

^a Médico de familia. Servicio Cántabro de Salud.

^b Enfermero. Servicio Cántabro de Salud.

Dirección de correspondencia:
Rocío Vayas Abascal. Carretera Trasculina 11, Riotuerto CP 39720 (Cantabria)

Correo electrónico: rocio.vayas@hotmail.com

Recibido el 28 de abril de 2012.

Aceptado para su publicación el 22 de Agosto de 2012.

RESUMEN

La función ejecutiva comprende la capacidad de pensamiento abstracto y de planificar, iniciar, secuenciar, monitorizar y parar el comportamiento complejo. Es relativamente frecuente cometer el error de negar la existencia de un deterioro cognitivo cuando no detectamos un déficit de memoria. Sin embargo, los pacientes con deterioro en la función ejecutiva no presentan necesariamente deterioro en la memoria u otras áreas cognitivas.

Pero a pesar de ello, la disfunción ejecutiva por sí misma tiene consecuencias sobre la voluntad, el juicio y la planificación, convirtiéndose en un predictor más fiable de pérdida de autonomía que el deterioro de memoria. Puede afectar a aspectos tan relevantes como la capacidad funcional, el cumplimiento de la medicación pautada o la capacidad de dar un consentimiento informado. Por estos motivos es importante que en nuestra actividad habitual estemos alerta ante síntomas de sospecha de disfunción ejecutiva y cuando valoremos un paciente con posible deterioro cognitivo incluyamos prueba neuropsicológicas adecuadas para valorar esta función.

Palabras clave: Deterioro cognitivo, Disfunción ejecutiva, Pruebas neuropsicológicas.

ABSTRACT

Executive dysfunction. Symptoms and importance in its detection from Primary Health Care.

Executive dysfunction consists of the ability for abstract thought and to plan, start, sequence, monitor and stop complex behaviour. Making the mistake of denying the existence of cognitive deterioration when we do not find a memory deficit is relatively common. However, patients with deterioration in executive dysfunction do not necessarily exhibit deterioration in memory or other cognitive areas. In spite of this, executive dysfunction in itself has an impact on willpower, judgement and planning, becoming a more reliable predictor of loss of autonomy than memory deterioration. It can affect such significant aspects as functional ability, following medical prescriptions, or the ability to give informed consent. For these reasons, it is important for us to be alert in our daily activity for symptoms of suspected executive dysfunction and when we assess a patient exhibiting possible cognitive deterioration, to include appropriate neuropsychological tests to evaluate this function.

Key words: Mild cognitive impairment, Executive dysfunction, Neuropsychological tests.

INTRODUCCIÓN

Según el DSM-IV la función ejecutiva comprende la capacidad de pensamiento abstracto y de planificar, iniciar, secuenciar, monitorizar y parar el comportamiento complejo¹.

En general asociamos la presencia de disfunción ejecutiva a las demencias. La clasificación DSM-IV incluye la disfunción ejecutiva sólo como un subcriterio de demencia, pero hay que tener en cuenta que también puede aparecer en otras enfermedades psiquiátricas, como la esquizofrenia o la depresión, y en algunas enfermedades somáticas.

Pacientes con enfermedades médicas crónicas pueden también padecer déficits en la función ejecutiva independientemente de comorbilidades psiquiátricas, aunque este es un hecho al que se presta en general poca atención en la práctica clínica habitual².

Hay estudios que muestran un mayor riesgo de deterioro cognitivo en pacientes que presentan las siguientes enfermedades médicas crónicas:

- Enfermedad arterial periférica ³
- Estenosis carótida ⁴
- HTA ^{5,6}
- EPOC ^{7,8}
- Apnea sueño ^{9,10}
- Insuficiencia cardíaca ¹¹
- VIH ^{12,13}
- Diabetes ^{14,15,16}
- Neoplasias ^{17,18}
- Insuficiencia renal ¹⁹

Los médicos de familia habitualmente establecemos un contacto reiterado con los pacientes con enfermedades crónicas, lo cual nos coloca en un lugar privilegiado para detectar pacientes con riesgo de presentar un deterioro cognitivo y especialmente un deterioro de la función ejecutiva. Pero para ello es fundamental que tengamos claro el concepto de función ejecutiva y los síntomas que puede generar su disfunción.

¿QUÉ ES LA FUNCIÓN EJECUTIVA?

La función ejecutiva nos permite pensar de forma abstracta, ordenar acciones para lograr un objetivo y adaptarse a lo inesperado. La función ejecutiva es la función directiva, gerencial y rectora del cerebro: Es el cerebro del cerebro. Puede considerarse la función mental por excelencia, ya que aunque el resto de nuestras funciones cognitivas (percepción, memoria, lenguaje...) sean perfectas, de poco sirven sin una correcta función ejecutiva que controle y coordine la acción conjunta de todas esas habilidades.

Podríamos hablar de función ejecutiva en plural, ya que es más bien un conjunto de funciones que incluyen:

- **Iniciativa, volición, creatividad:** tener creatividad e iniciativa para planificar acciones y crear alternativas ante situaciones nuevas.
- **Planificación, organización:** capacidad de formular hipótesis, realizar cálculos y estimaciones cognitivas y generar estrategias para resolver los problemas que surjan.
- **Fluidez, flexibilidad:** para retroceder, corregir o cambiar los planes de acuerdo a los resultados parciales obtenidos.
- **Atención selectiva, concentración y memoria operativa:** la función ejecutiva requiere la participación de la atención selectiva para acciones

específicas y de una adecuada memoria de trabajo para mantener activos los pasos necesarios en los planes de acción.

- **Monitorización, control inhibitorio:** capacidad de monitorizar los pasos para garantizar el logro del objetivo e inhibir los impulsos que puedan poner en riesgo el éxito de un plan.

La alteración en el funcionamiento de cualquiera de los aspectos previos puede tener impacto clínico en la vida cotidiana del individuo.

SÍNTOMAS DE DISFUNCIÓN EJECUTIVA

Las funciones ejecutivas dependen de la corteza prefrontal. La corteza prefrontal o cerebro ejecutivo funciona como una red de tres grandes sistemas funcionales ejecutivos: dorsolateral, orbital y medial. La lesión o disfunción de cada uno de estos sistemas origina síndromes diferentes:

Síndrome prefrontal dorsolateral:

Se ha conocido también como síndrome pseudodepresivo, porque produce humor triste, indiferencia afectiva, acinesia, apatía, falta de iniciativa para la acción, desinterés, etc.

Una característica típica de este síndrome es la incapacidad para iniciar y terminar cualquier comportamiento. Por ejemplo, si se le pide al paciente que dibuje círculos, le cuesta empezar, incluso puede que haya que guiarle la mano, pero cuando empieza, le cuesta terminar.

La alteración de la flexibilidad cognitiva y conductual se puede expresar como conductas de perseveración, que también son características de este síndrome. La perseveración es la repetición anómala de un acto motor o verbal. Si se le pide que dibuje un círculo, tiende a realizar la actividad de manera repetitiva dibujando múltiples círculos sin poder controlar la tendencia a perseverar. El mecanismo para realizar la función motora está intacto, pero el paciente no puede parar la actividad, porque ha perdido la función ejecutiva que permite programar la acción de parada.

Otra conducta que puede aparecer en este síndrome es la llamada conducta de utilización: el paciente usa lo que encuentra como reacción primaria al estímulo, sin ser capaz de elaborar y seguir un plan. Por ejemplo, si se encuentra un vaso de agua, bebe; si se encuentra un lápiz, escribe. En los casos más extremos, llegaría a una imitación directa: ecolalia (imitación del habla) o ecopraxia (imitación de la acción).

La alteración de la memoria de trabajo es también característica. La función esencial de la memoria de trabajo es la activación de memorias ya registradas que se actualizan con los contenidos presentes. Nos permite analizar y tomar decisiones ante situaciones presentes utilizando nuestra memoria pasada, evitando que respondamos como autómatas. La memoria de trabajo se altera tempranamente en la demencia, manifestándose en síntomas tan comunes como indecisión, duda y delegación creciente en los demás para tomar decisiones.

En el síndrome prefrontal dorsolateral también puede encontrarse alterada la memoria de contexto: nuestro conocimiento no sólo está limitado al contenido, sino también al contexto en el cual tuvo lugar el aprendizaje, cómo y cuando lo aprendimos. Los pacientes con lesiones prefrontales tienen a menudo dificultades para recordar la fuente de la información aprendida.

Síndrome prefrontal orbital:

Se asocia a lesiones o disfunciones de la región orbital de los lóbulos frontales. Se manifiesta como desinhibición, comportamiento pueril, egocéntrico o maniaco en ocasiones. A veces presentan hipersexualidad, bulimia y trastornos vegetativos. Su tono emocional oscila entre la euforia y la irritabilidad. Presentan importante dificultad en el control de impulsos, ya que la capacidad de contención depende principalmente de la corteza prefrontal.

Síndrome mediobasal y cingular:

El cíngulo anterior forma parte del sistema límbico, ayudando a modular las respuestas autonómicas y emocionales, pero también tiene un papel como sistema de supervisión atencional. Facilita que el procesamiento en otras áreas del cerebro sea lo más eficiente posible para la tarea actual. Según se ha visto en estudios con neuroimágenes funcionales, el cíngulo se activa en la supervisión atencional ante estímulos nuevos. La capacidad de discriminar entre novedad y familiaridad está por lo tanto alterada en pacientes con lesiones frontales, y es un marcador de disfunciones ejecutivas.

El cíngulo anterior tiene también un papel inhibitorio sobre la expresión de la angustia. Inhibe a la amígdala, que expresa emociones negativas, haciendo posible un discurso civilizado y la resolución de conflictos.

La región prefrontal ventromedial conecta la información con la experiencia pasada,

especialmente con asociaciones afectivas. Cuando hay daño en la corteza prefrontal la conducta está fuertemente ligada al estímulo presente y desligada de las experiencias pasadas. Por ejemplo, un paciente puede ser consciente de la muerte de un familiar, pero está desprovisto del dolor emocional que conlleva la pérdida y esto puede modificar su conducta y toma de decisiones²⁰.

¿EN QUÉ REPERCUTE SU DÉFICIT? IMPORTANCIA DE SU DETECCIÓN

Es importante evaluar la función ejecutiva, ya que su deterioro puede tener consecuencias sobre aspectos tan relevantes como la capacidad funcional, el cumplimiento de la medicación pautada o la capacidad de dar un consentimiento informado².

Una función ejecutiva correcta es crítica para la seguridad e independencia del paciente. Estudios neuropsicológicos en ancianos sugieren que la disfunción ejecutiva puede ser un predictor más fiable de pérdida de autonomía que el deterioro de memoria²¹.

Cuando exploramos a un paciente con sospecha de deterioro cognitivo, en general damos prioridad a la pérdida de memoria. Pero la disfunción ejecutiva puede ocurrir sin estar asociada a un déficit de memoria. Esto es posible ya que función ejecutiva y memoria operan en diferentes áreas del cerebro: la función ejecutiva depende de la memoria de trabajo, que reside principalmente en el córtex prefrontal, mientras que otros tipos de memoria dependen de los lóbulos temporales, principalmente²².

Por lo tanto, los pacientes con deterioro en la función ejecutiva no presentan necesariamente deterioro en la memoria u otras áreas cognitivas. Pero a pesar de ello, la disfunción ejecutiva por sí misma tiene consecuencias sobre la voluntad, el juicio y la planificación con un impacto más grave en la autonomía del paciente que el deterioro de la memoria.

Los déficits de la función cognitiva conllevan un deterioro en la capacidad de introspección, dificultades en la resolución de problemas y en la planificación de actividades y en la capacidad de tomar decisiones y llevarlas a efecto. Todas estas limitaciones pueden hacer que la vida independiente del paciente en la comunidad pueda suponer un riesgo inaceptable. Para valorar la capacidad de un individuo de vivir independientemente en la comunidad debemos tener en cuenta:

- a) Si es capaz de tomar decisiones: para vivir de forma independiente es necesario que sea capaz de tomar decisiones y llevarlas a cabo, lo cual requiere un adecuado funcionamiento de la función ejecutiva. Para tomar una decisión, una persona debe ser capaz de recibir, asimilar e integrar la información relevante, evaluar beneficios y riesgos y entender las consecuencias de su decisión.
- b) Su capacidad de llevar a cabo un plan para vivir solo: ¿tiene el paciente la capacidad de planificar, organizar y llevar a cabo las actividades necesarias como hacer la compra, preparar la comida o tomar la medicación correctamente?
- c) Si realiza actividades que puedan ser peligrosas para la persona o que puedan poner en riesgo a otros. Cuestiones que pongan a prueba el juicio del paciente pueden ayudar en esta valoración (por ejemplo: ¿qué harías si hueles a humo en tu casa?). En este sentido también puede ayudar la información proporcionada por la familia²³.

¿CÓMO PODEMOS MEDIRLA?

Las pruebas neuropsicológicas nos ayudan a diferenciar entre un deterioro cognitivo y el declive cognitivo no patológico propio del proceso de envejecimiento.

Los tests cognitivos breves buscan medir de manera objetiva el rendimiento del sujeto en una tarea concreta del examen del estado mental del paciente. Por tanto, durante su administración conviene considerarlos como una parte de la exploración neurológica, y atender también a aspectos subjetivos que pueden proporcionar una información importante, como la atención, la motivación, el grado de colaboración, la facilidad para comprender las instrucciones y el tiempo necesario para su realización (casi siempre mayor cuanto más grave es el deterioro cognitivo)²⁴.

Si hablamos de detección precoz de deterioro cognitivo, en general la mayoría de profesionales usarán en primer lugar el Mini-Mental Test de Folstein. Tiene la ventaja de que explora más dominios cognitivos que otros tests breves: orientación, atención, concentración y cálculo, memoria, lenguaje y praxis constructiva. Pero también presenta inconvenientes muy relevantes, como la falta de sensibilidad para detectar fases iniciales de demencia, ya que apenas evalúa

funciones ejecutivas. A pesar de ello y de ser criticado por su baja especificidad y sensibilidad, es ampliamente aceptado como screening inicial para valorar el deterioro cognitivo global, siendo necesario confirmar sus resultados con pruebas más exactas.

Pero si lo que buscamos es explorar la función ejecutiva, será más adecuado usar los siguientes tests:

- **Test del reloj:** Se le pide al paciente que dibuje un reloj con todos los números y cuyas manecillas marquen una hora determinada. Se puede realizar también la variante “a la copia”, en la que el paciente debe copiar el reloj dibujado por el examinador. A pesar de ser una prueba frecuentemente utilizada en muchos países, no existe unanimidad de criterios en torno a las instrucciones que debe recibir un paciente, aunque parece haberse alcanzado un cierto consenso respecto a usar la pauta horaria de ‘las once y diez’, pues esta se ha ido reconociendo gradualmente como la más sensible para la detección de alteraciones cognitivas.

Este test permite una rápida evaluación de la visuopercepción, de la planificación, de la función ejecutiva y de la transcodificación semántica.

Para interpretar la puntuación del test se usa el baremo de la tabla 1. El punto de corte que muestra una mayor eficacia en el test del reloj “a la orden” es el 6, con una sensibilidad del 92,8% y una especificidad del 93,48%. Por tanto, consideramos el test como positivo si el valor de la suma de las tres puntuaciones (esfera, números y manecillas) ‘a la orden’ es menor o igual a 6. Las puntuaciones altas sirven para descartar la enfermedad (especialmente las puntuaciones cercanas al 8 y al 9). El punto de mayor eficacia en la condición de aplicación “a la copia” es 8²⁵.

- **Trail Making test parte B:** se le pide al paciente que empareje números y letras en una secuencia: 1-A, 2-B, continuando hasta 13-M. Más de dos errores en la creación de las trece parejas de números y letras indica posible deterioro.
- **Tests de fluencia verbal,** como el COWAT (Controlled oral Word Association Test):

Dada una letra (en las versiones más habituales del test F,S y A) el paciente debe decir tantas

palabras como pueda que empiecen por dicha letra en 1 minuto. Las respuestas correctas reciben 1 punto cada una. Palabras repetidas o variantes de una palabra ya dicha (como plurales u otros tiempos) no puntúan. Un total de 30 ó más puntos indica no deterioro. Otra forma de evaluar la fluencia verbal es valorar la emisión de palabras por categorías (tales como animales, frutas o verduras) en el periodo también de 1 minuto.

Además de tener en cuenta la puntuación obtenida en las pruebas realizadas, es importante observar la actitud del paciente durante su realización: si se muestra impulsivo, inflexible, indiferente, apático, con falta de iniciativa...; si el examinador tiene que hacer

esfuerzos para que el paciente se mantenga centrado en el objetivo de la prueba o el paciente mezcla instrucciones de un paso a otro; todo ello son más datos que pueden orientarnos también hacia una disfunción ejecutiva^{22,23}.

RECOMENDACIONES DE MANEJO

- a) Realizar un seguimiento periódico: este trastorno puede ser progresivo e incapacitante en mayor o menor medida en los años posteriores, por lo que se recomienda un seguimiento estrecho de estos pacientes. El seguimiento puede basarse en herramientas clínicas y

1. Esfera del reloj (máximo 2 puntos)	
Dibujo normal. Esfera circular u ovalada, con pequeñas distorsiones por temblor.	2 puntos
Dibujo incompleto o con alguna distorsión significativa. Esfera muy asimétrica.	1 punto
Ausencia o dibujo totalmente distorsionado.	0 puntos
2. Presencia y secuencia de los números (máximo 4 puntos)	
Todos los números presentes y en el orden correcto. Sólo "pequeños errores" en la localización espacial en menos de 4 números (p. ej., colocar el número 8 en el espacio del número 9).	4 puntos
Cuando los "pequeños errores" en la colocación espacial se dan en 4 ó más números.	3,5 puntos
Todos presentes con error significativo en la localización espacial (p. ejemplo colocar el número 3 en el espacio del número 6). Números con algún desorden de secuencia (menos de 4 números).	3 puntos
Omisión o adición de algún número, pero sin grandes distorsiones en los números restantes. Números con algún desorden de secuencia (4 o más números). Los 12 números colocados en sentido antihorario (rotación inversa). Todos los números presentes, pero con gran distorsión espacial (números fuera del reloj o dibujados en media esfera, etc.). Presencia de los 12 números en una línea vertical, horizontal u oblicua (alineación numérica).	2 puntos
Ausencia o exceso de números con gran distorsión espacial. Alineación numérica con falta o exceso de números. Rotación inversa con falta o exceso de números.	1 punto
Ausencia o escasa representación de números (menos de 6 números dibujados).	0 puntos
3. Presencia y localización de las manecillas (máximo 4 puntos)	
Las manecillas están en posición correcta y con las proporciones adecuadas de tamaño (la de la hora más corta).	4 puntos
Las manecillas en posición correcta, pero ambas de igual tamaño.	3,5 puntos
Pequeños errores en la localización de las manecillas (situar una de las agujas en el espacio destinado al número anterior o posterior). Aguja de los minutos más corta que la de la hora, con pauta horaria correcta.	3 puntos
Gran distorsión en la localización de las manecillas (incluso si marcan las once y diez, cuando los números presentan errores significativos en la localización espacial). Cuando las manecillas no se juntan en el punto central y marcan la hora correcta.	2 puntos
Cuando las manecillas no se juntan en el punto central y marcan la hora incorrecta. Presencia de una sola manecilla o un esbozo de las dos.	1 punto
Ausencia de manecillas o perseveración en el dibujo de éstas. Efecto en forma de "rueda de carro".	0 puntos

Tabla 1. Puntuación del test del reloj.

neuropsicológicas sencillas, que incluyen la entrevista a familiares, las escalas cognitivas sencillas, los tests de memoria, fluidez verbal, denominación y escalas funcionales.

- b) Se recomienda mantenerse social, mental y físicamente activo como método para intentar prevenir o retrasar el deterioro, fomentando el ejercicio físico, los hábitos alimenticios basados en la dieta mediterránea y controlando adecuadamente los factores de riesgo cardiovascular.
- c) Evitar fármacos que puedan producir sedación o lentitud cognitiva en la medida de lo posible. No obstante, la supresión de fármacos puede ser difícil si están bien indicados, pero se aconseja la revisión de los psicotropos y, si es posible, valorar su retirada o disminución de dosis.
- d) Evitar la polifarmacia para reducir el riesgo de errores de dosificación e incumplimiento.
- e) Evaluación y disminución de los riesgos en el hogar²⁶.

CONCLUSIÓN

Como médicos de familia, debemos tener en cuenta que algunas de las enfermedades cuyo seguimiento y/o control forma parte de nuestra labor diaria pueden tener un riesgo aumentado de disfunción ejecutiva: hipertensión arterial, diabetes, EPOC, insuficiencia cardiaca, neoplasias, etc.

Por tanto, deberíamos estar atentos para detectar síntomas de posible disfunción ejecutiva, especialmente en ellos. Y en nuestra evaluación de pacientes con un posible deterioro cognitivo, sería importante habituarnos a incluir algún test neuropsicológico breve que evalúe la función ejecutiva, dada la repercusión que tiene la alteración de esta función sobre la capacidad funcional y autonomía de la persona.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Fourth ed. Washington: American Psychiatric Association;1994.
2. Schillerstrom JE, Horton MS, Royal DR. The impact of medical illness on executive function. *Psychosomatics*. 2005;46(6):508-16.
3. Waldstein SR, Tankard CF, Maier KJ, Pelletier JR, Snow J, Gardner AW, Macko R, Katzel LI. Peripheral arterial disease and cognitive function. *Psychosom Med*. 2003;65:757-763.
4. Madl C, Grimm G, Kramer L, Yeganehfar W, Koppensteiner R, Hirschl M et al. Cognitive brain function in non-demented patients with low-grade and high-grade carotid artery stenosis. *Eur J Clin Invest*. 1994;24:559-564.
5. Waldstein SR, Jennings JR, Ryan CM, Muldoon MF, Shapiro AP, Polefrone JM et al. Hypertension and neuropsychological performance in men: interactive effects of age. *Health Psychol*. 1996;15:102-9.
6. Novak V, Hajjar I. The relationship between blood pressure and cognitive function. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(12):686-98.
7. Grant I, Heaton RK, Mc Sweeny AJ, Adams KM, Timms RM. Neuropsychological findings in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 1982;142:1470-6.
8. Kozora E, Filley CM, Julian LJ, Cullum CM. Cognitive functioning in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia compared with patients with mild Alzheimer disease and normal controls. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1999;12:178-83.
9. Verstraeten E, Cluydts R, Pevenagie D, Hoffmann G. Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention. *Sleep*. 2004;27(4):685-93.
10. Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, Castaldi P, Castronovo C, Zucconi M et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull*. 2003;61(1):87-92.
11. Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, Figulla HR, Kreuzer H. Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1486-1490.
12. Stern Y, Liu X, Marder K, Todak G, Sano M, Ehrhardt A et al. Neuropsychological changes in a prospectively followed cohort of homosexual and bisexual men with and without HIV infection. *Neurology*. 1995;45:467-472.
13. Manly JJ, Smith C, Crystal HA, Richardson J, Golub ET, Greenblatt R et al. Relationship of ethnicity, age, education, and reading level to speed and executive function among HIV+ and HIV- women: the Women's Interagency HIV Study (WIHS) Neurocognitive Substudy. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011;33(8):853-63.
14. Lowe LP, Tranel D, Wallace RB, Welty TK. Type II diabetes and cognitive function: a population-based study of Native Americans. *Diabetes Care*. 1994;17:891-896.
15. Grodstein F, Chen J, Wilson RS. Type 2 diabetes and cognitive function, I: community-dwelling elderly women. *Diabetes Care*. 2001;24:1060-1065.
16. Hewer W, Mussell M, Rist F, Kulzer B, Bergis K. Short-term effects of improved glycemic control on cognitive function in patients with type 2 diabetes. *Gerontology*. 2003;49:86-92.
17. Komaki R, Meyers CA, Shin DM. Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33:179-182.
18. Koppelmans V, Breteler MM, Boogerd W, Seynaeve C, Gundy C, Schagen SB. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1080-6.
19. Lee JJ, Chin HJ, Byun MS, Choe JY, Park JH, Lee SB et al. Impaired frontal executive function and predialytic chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(9):1628-35.
20. Lopera F. Funciones ejecutivas: aspectos clínicos. *Revista Neuropsicología Neuropsiquiatría y Neurociencias*. 2008;8(1):59-76.

21. Royall DR, Lauterbach EC, Kaufer D, Malloy P, Coburn KL, Black KJ. The cognitive correlates of functional status: a review from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19(3):249-65.
22. Kennedy GJ, Smyth CA. Screening older adults for executive dysfunction. *Am J Nurs*. 2008;108(12):62-71.
23. Cooney LM Jr, Kennedy GJ, Hawkins KA, Hurme SB. Who can stay at home? Assessing the capacity to choose to live in the community. *Arch Intern Med*. 2004;164(4):357-60.
24. Villarejo A, Puertas-Martín V. Utilidad de los test breves en el cribado de demencia. *Neurología*. 2011;26(7):425-433.
25. Cacho J, García-García R, Arcaya J, Vicente JL, Lantada N. Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 1999;28(7):648-655.
26. Baena JM, Gorroñoigoitia A, Martín Lesendel, De Hoyos MC, Luque A, Litago C et al. Actividades preventivas en los mayores. *Aten Primaria*. 2007;39:109-21.