



ORIGINAL

La función ejecutiva está alterada en los trastornos del espectro autista, pero esta no correlaciona con la inteligencia



Jessica Merchán-Naranjo^{a,*}, Leticia Boada^a, Ángel del Rey-Mejías^{a,b},
María Mayoral^a, Cloe Llorente^a, Celso Arango^a y Mara Parellada^a

^a Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Departamento de Psiquiatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, España

^b Departamento de Metodología, Facultad de Psicología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Recibido el 4 de septiembre de 2015; aceptado el 18 de octubre de 2015

Disponible en Internet el 24 de diciembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Asperger;
Autismo de alto funcionamiento;
Evaluación neuropsicológica;
Inteligencia;
Funcionamiento ejecutivo

Resumen

Introducción: Los estudios reflejan datos contradictorios sobre un posible deterioro en el funcionamiento ejecutivo en niños y adolescentes con trastorno del espectro autista sin discapacidad intelectual (TEA-SDI). El objetivo del estudio es evaluar el perfil cognitivo de funcionamiento ejecutivo en niños y adolescentes con TEA-SDI y compararlo con el de controles sanos pareados en sexo, edad, estatus socioeconómico, nivel educacional y cociente intelectual (CI).

Métodos: Veinticuatro pacientes con TEA-SDI (edad media $12,8 \pm 2,5$ años; 23 varones; media de CI $99,20 \pm 18,81$) y 32 controles (edad media $12,9 \pm 2,7$ años; 30 varones; media de CI $106,81 \pm 11,02$) fueron seleccionados.

Resultados: Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todos los dominios cognitivos evaluados a favor de un mejor rendimiento por parte del grupo control: atención ($U = 185,0$; $p = 0,0005$; $D = 0,90$), memoria de trabajo ($T_{51,48} = 2,597$; $p = 0,006$; $D = 0,72$), flexibilidad cognitiva ($U = 236,0$; $p = 0,007$; $D = 0,67$), control inhibitorio ($U = 210,0$; $p = 0,002$; $D = 0,71$) y solución de problemas ($U = 261,0$; $p = 0,021$; $D = 0,62$). Estas diferencias se mantuvieron cuando se realizaron los análisis controlando por CI.

Conclusión: Los niños y adolescentes con TEA-SDI tienen dificultades para transformar y manipular mentalmente información verbal, presentan latencias de respuesta mayores, problemas

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmerchan@iisgm.com (J. Merchán-Naranjo).

KEYWORDS

Asperger syndrome;
High functioning
autism;
Neuropsychological
assessment;
Intelligence;
Executive function

atencionales (dificultades en el cambio del set), problemas en la inhibición de respuestas automáticas, así como en la solución de problemas, a pesar de tener un CI normal. Teniendo en cuenta las dificultades en funcionamiento ejecutivo de estos pacientes, se recomienda una intervención integral, que incluya el trabajo en este tipo de dificultades.

© 2015 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Executive function is affected in autism spectrum disorder, but does not correlate with intelligence

Abstract

Introduction: Studies of executive function in autism spectrum disorder without intellectual disability (ASD-WID) patients are contradictory. We assessed a wide range of executive functioning cognitive domains in a sample of children and adolescents with ASD-WID and compared them with age-, sex-, and intelligence quotient (IQ)-matched healthy controls.

Methods: Twenty-four ASD-WID patients (mean age 12.8 ± 2.5 years; 23 males; mean IQ 99.20 ± 18.81) and 32 healthy controls (mean age 12.9 ± 2.7 years; 30 males; mean IQ 106.81 ± 11.02) were recruited.

Results: Statistically significant differences were found in all cognitive domains assessed, with better performance by the healthy control group: attention ($U = 185.0$; $P = .0005$; $D = 0.90$), working memory ($T_{51.48} = 2.597$; $P = .006$; $D = 0.72$), mental flexibility ($U = 236.0$; $P = .007$; $D = 0.67$), inhibitory control ($U = 210.0$; $P = .002$; $D = 0.71$), and problem solving ($U = 261.0$; $P = 0.021$; $D = 0.62$). These statistically significant differences were also found after controlling for IQ.

Conclusion: Children and adolescents with ASD-WID have difficulties transforming and mentally manipulating verbal information, longer response latency, attention problems (difficulty set shifting), trouble with automatic response inhibition and problem solving, despite having normal IQ. Considering the low executive functioning profile found in those patients, we recommend a comprehensive intervention including work on non-social problems related to executive cognitive difficulties.

© 2015 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las personas con trastorno del espectro autista (TEA) desde la primera infancia presentan déficits en la comunicación social, así como estereotipias, comportamientos repetitivos e hiper/hiporreactividad a los estímulos sensoriales.

La relación entre funciones ejecutivas (FE) y autismo es muy debatida¹. La literatura arroja datos contradictorios acerca de la existencia de un posible déficit o un rendimiento normal en pacientes con TEA en tareas de atención¹⁻⁸, memoria de trabajo⁸⁻¹⁴, flexibilidad mental^{2,4,8,15}, control inhibitorio^{3-8,15-18} y tareas de solución de problemas^{4,19}, todas ellas consideradas parte de las FE. Sin embargo, las FE no son consideradas un constructo unitario²⁰. El término FE a menudo incluye un conjunto de procesos cognitivos como la planificación, la memoria de trabajo, la atención, la solución de problemas, el razonamiento verbal, la inhibición, la flexibilidad mental, la multitarea, así como la iniciación y la monitorización de las acciones²¹. Otra manera de decirlo es que es un término genérico de habilidades neuropsicológicas que implican control mental y autorregulación. En pocas palabras, las FE son procesos de control superior necesarias para guiar el comportamiento²².

El objetivo de este trabajo es estudiar las FE en pacientes con autismo sin discapacidad intelectual, y comparar el rendimiento en funcionamiento ejecutivo con medidas generales de inteligencia, cuyo objetivo final es presentar de forma

empírica los déficits en cognición no social de esta población; esto nos ayudará a diseñar programas de rehabilitación neuropsicológica apropiados. Los objetivos específicos de este estudio son evaluar las FE en una muestra homogénea de niños y adolescentes con TEA sin discapacidad intelectual (TEA-SDI), empleando una amplia batería neuropsicológica, y comparar las puntuaciones obtenidas por este grupo con un grupo control (GC) pareado. También quisimos analizar si los déficits en FE correlacionan con el nivel de funcionamiento y la severidad de los síntomas en el grupo de pacientes.

Nuestra hipótesis fue que los niños y los adolescentes con TEA-SDI presentarán puntuaciones inferiores y estadísticamente significativas en las tareas de FE evaluadas (atención, memoria de trabajo, flexibilidad mental, control inhibitorio y solución de problemas) comparados con un grupo control pareado en edad, años de educación y cociente intelectual (CI).

Métodos**Muestra**

Los pacientes con TEA fueron reclutados en las consultas externas del Departamento de Psiquiatría del Niño y Adolescente, del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España, entre mayo de 2005 y febrero de 2009²³. El grupo control fue escogido en colegios con características

sociodemográficas similares a las de los pacientes (en colegios de la misma área y con características socioeconómicas similares).

Los criterios de inclusión para el estudio fueron los siguientes: a) edad comprendida entre los 7 y los 18 años; b) hablar correctamente español; c) diagnóstico de TEA-SDI (definido por el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* en su cuarta edición [DSM-IV] como síndrome de Asperger o autismo de alto funcionamiento (AAF), y d) disponer de evaluación neuropsicológica completa. Los criterios de exclusión fueron: a) comorbilidad con otros trastornos del eje 1 en el momento de la selección; b) antecedentes de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia; c) CI < 70; d) enfermedades significativas no relacionadas con el TEA; e) embarazo o lactancia, y f) abuso o dependencia de drogas.

En el GC, los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos, con excepción de la presencia de un TEA.

Después de recibir una explicación completa del estudio, todos los padres o representantes legales firmaron el consentimiento informado, y los pacientes dieron su asentimiento a participar. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Medidas

Datos demográficos y clínicos

Los datos demográficos fueron recogidos empleando una entrevista estructurada con los participantes y sus padres o representantes legales. El estatus socioeconómico de los padres se calculó empleando la escala Hollingshead-Redlich Scale²⁴.

Todos los diagnósticos fueron realizados por psiquiatras infantiles. El procedimiento diagnóstico incluyó el registro de la historia médica de desarrollo y los antecedentes psiquiátricos, basándose en la entrevista clínica y la observación. El consenso diagnóstico fue realizado por psiquiatras del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, del Departamento de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, con más de 10 años de experiencia; para ello se emplearon los criterios del DSM-IV²⁵, junto con los criterios de Gillberg²⁶; clínicos certificados administraron el Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic²⁷ cuando los criterios del DSM-IV y los criterios de Gillberg no coincidían (10 pacientes con TEA; 35,7%). Para descartar comorbilidad psiquiátrica en el grupo de pacientes, así como para confirmar la no existencia de diagnóstico psiquiátrico en el GC se empleó la adaptación al español de la entrevista Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version²⁸. Se registró la medicación de aquellos pacientes que estaban tomando alguna en el momento de la inclusión en el estudio.

El funcionamiento psicosocial fue evaluado con la Children's Global Assessment Scale (C-GAS)²⁹, en su versión española³⁰. Puntuaciones en esta escala superiores a 70 son consideradas como indicativas de buen funcionamiento³¹.

En el grupo de pacientes se evaluó la severidad de los síntomas con la Clinical Global Impression Scale (CGI)³².

Evaluación del cociente intelectual

Teniendo en cuenta que la estimación del cociente intelectual no es una medida válida para calcular la inteligencia en pacientes con TEA³³, se decidió aplicar la escala completa para la obtención de un CI total (CIT), para lo que se usó la versión española de la escala Wechsler de inteligencia para adultos en su tercera edición (WAIS-III) o la escala de inteligencia para niños revisada (WISC-R)^{34,35}, dependiendo de la edad.

En el caso del GC se estimó el CI empleando los subtest de Vocabulario y Cubos³⁶ del WAIS-III o del WISC-R.

Evaluación de las funciones ejecutivas

Las FE fueron medidas empleando una batería de pruebas neuropsicológicas compuesta por los siguientes test:

Test de palabras y colores de Stroop, tarea clásica de inhibición de respuesta verbal automática, que ha demostrado una fiabilidad consistente (con un rango de 0,73 a 0,86)^{37,38}.

Trail Making Test (TMT)³⁹, que mide la velocidad de procesamiento y cambio atencional, y que ha demostrado una consistencia en grupos clínicos entre 0,69 y 0,94 para la parte A y entre 0,66 y 0,86 en la parte B⁴⁰. En este test se calculó la siguiente puntuación: puntuación derivada del TMT (B) = (tiempo empleado en completar el TMT [B] – tiempo empleado en completar el TMT [A]) / tiempo empleado en completar el TMT (A).

Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (versión de mesa) (WCST), tarea que mide la generación de conceptos, el cambio de set cognitivo, la habilidad para inhibir respuestas prepotentes, el razonamiento abstracto, la solución de problemas y la atención sostenida⁴¹. El WCST ha demostrado una generalización de sus componentes que oscila en un rango de 0,52 a 0,71⁴².

Continuous Performance Test-II (CPT-II) es una medida de atención sostenida, control de impulsos y de velocidad de procesamiento de la información, que ha demostrado una consistencia interna de las diferentes variables que componen el test de entre 0,83 y 0,94⁴³.

La prueba de los dígitos directos es una tarea de atención, y la de los dígitos inversos es una tarea de memoria de trabajo verbal que mide la habilidad de transformar y manipular mentalmente la información. En esta tarea empleamos el span obtenido en cada uno de ellos (máximo número de elementos recordados).

El subtest de letras y números es una tarea de memoria de trabajo que mide la habilidad para transformar y manipular mentalmente información. En esta tarea empleamos el span obtenido (máximo número de elementos recordados).

Los subtest de dígitos, y letras y números han demostrado una validez y fiabilidad de 0,82 y de 0,60 a 0,80, respectivamente.

Se construyeron 5 dominios de FE (atención, memoria de trabajo, flexibilidad mental, control inhibitorio y solución de problemas) a partir de una selección de medidas de los test neuropsicológicos descritos anteriormente. La decisión de agrupar cada una de las medidas neuropsicológicas en los diferentes dominios cognitivos (tabla 1) se hizo teniendo en cuenta las funciones cognitivas que evalúan cada uno de los test^{41,44,45}.

Las puntuaciones directas de cada una de las variables neuropsicológicas se transformaron en puntuaciones z

Tabla 1 Dominios cognitivos y puntuaciones directas en pacientes con trastornos del espectro autista sin discapacidad intelectual y controles sanos

Variables neuropsicológicas	TEA N = 24 M (DE) [rango]	GC N = 32 M (DE) [rango]
Dominios cognitivos		
<i>Atención</i>		
WAIS-III, dígitos directos ^a	5,1 (0,9) [4-7]	5,8 (1,6) [3-9]
Respuestas correctas del CPT-II	299,5 (24,8) [218-323]	312,3 (19,5) [231-328]
Tiempo de reacción del CPT-II ^b	0,6 (0,3) [0,32-1,41]	0,5 (0,2) [0,25-1,13]
<i>Memoria de trabajo</i>		
WAIS-III, dígitos inversos ^a	4,1 (0,9) [2-6]	5,03 (1,57) [2-9]
WAIS-III, letras y números ^a	4,7 (0,1) [2-7]	5,2 (1,2) [3-8]
<i>Flexibilidad mental</i>		
Puntuación derivada del TMT-B ^{b,c}	1,3 (0,7) [0,13-2,62]	1,3 (0,7) [0,09-2,98]
WCST, número de errores perseverativos ^b	22,6 (15,4) [3-77]	14,0 (9,9) [3-45]
WCST, número de errores ^b	45,8 (22,1) [12-96]	28,5 (19,2) [7-85]
WCST, número de respuestas perseverativas ^b	27,3 (20,5) [3-101]	16,0 (11,6) [3-52]
<i>Control inhibitorio</i>		
Comisiones del CPT-II ^b	23,1 (8,6) [2-34]	17,3 (8,4) [1 - 35]
Stroop, interferencia	1,0 (5,2) [(-6,99)-(-13,80)]	3,3 (8,8) [(-27)-(-18,72)]
<i>Solución de problemas</i>		
WCST, respuestas a nivel conceptual	57,46 (16,54) [3-84]	63,53 (14,79) [13-89]
WCST, número de categorías completas	4,29 (1,73) [0-6]	5,53 (1,02) [2-6]
WCST, número de respuestas correctas	69,04 (12,14) [32-86]	71,81 (10,44) [43-97]

CPT-II: Continuous Performance Test-II; DE: desviación estándar; GC: grupo control; M: media; Stroop: test de palabras y colores Stroop; TEA: trastorno del espectro autista; TMT (A-B): Trail Making Test (partes A y B); WAIS-III: Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos; WCST: Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin.

^a Máximo de elementos recordados (span).

^b Puntuaciones altas indican un bajo rendimiento.

^c Puntuación calculada para el estudio: (tiempo en completar TMT [B] – tiempo en completar TMT [A]) / tiempo en completar TMT [A].

(media = 0 ± 1); esta transformación se hizo con base en las puntuaciones obtenidas por el grupo control: se empleó la media y la desviación estándar obtenida en cada una de las variables neuropsicológicas del GC y se empleó la siguiente fórmula: $z = \frac{(X_1 - \bar{X}_2)}{\sigma_2}$ para el cálculo de las mismas, donde X_1 es la puntuación directa obtenida por cada uno de los pacientes en las variables neuropsicológicas y \bar{X}_2 y σ_2 se corresponden con la media y la desviación estándar

obtenida por el GC, en cada una de las variables cognitivas, respectivamente.

Todas las puntuaciones z fueron calculadas de tal forma que las altas siempre indicaban una buena ejecución. Para aquellas medidas cognitivas en las que puntuaciones directas altas eran indicativas de una pobre ejecución (puntuación derivada del TMT-B, número de errores perseverativos del WCST, número de errores del WCST, número de respuestas perseverativas del WCST, errores de comisión del

CPT-II y tiempo de reacción del CPT-II) se cambió el signo de la puntuación z, cambiando de más a menos o viceversa, dependiendo de la variable.

Las puntuaciones z de cada una de las variables neuropsicológicas se agruparon en los diferentes dominios cognitivos contruidos para el estudio mediante una media aritmética de las variables incluidas en cada uno de ellos.

La batería de pruebas neuropsicológicas fue aplicada a pacientes y controles en una habitación sin distractores. Las tareas fueron presentadas en un orden preestablecido. Todos los test fueron administrados y corregidos por 3 neuropsicólogos siguiendo las instrucciones de los manuales correspondientes.

Antes de dar comienzo el estudio, todos los neuropsicólogos demostraron una buena fiabilidad interjueces en la administración y la corrección de las pruebas. La fiabilidad interjueces se calculó para el subtest de vocabulario de WAIS-III/WISC-R y para el WCST con la evaluación de 10 casos, en los que se obtuvo un coeficiente de correlación interclase de entre 0,95 y 1,00 en ambos test.

Análisis estadísticos

Con fines descriptivos se proporcionan la media y la desviación estándar de las variables cuantitativas, y las frecuencias y los porcentajes de las cualitativas.

Para comparar las variables cualitativas de ambos grupos se empleó el test Chi cuadrado (χ^2) para la variable género, y el test exacto de Fisher para las variables raza y estatus socioeconómico.

En el caso de las variables cuantitativas (edad, años de educación, medidas neuropsicológicas, dominios cognitivos, C-GAS y CGI) se comprobó la asunción del modelo lineal general empleando los test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. La comparación entre grupos de las variables cuantitativas se realizó con el test T de Student para las variables que seguían una distribución normal y el test U de Mann-Whitney para aquellas que no seguían una distribución normal.

Con el fin de estudiar la relación entre los dominios de la FE y el CI se realizó un análisis de correlación bivariada entre los dominios cognitivos y el CIT, CI verbal y CI manipulativo; para ello se emplearon los coeficientes de Spearman o Pearson, dependiendo de la distribución de las variables.

A pesar de que nuestra muestra de pacientes y controles estaba pareada por CI, también analizamos las diferencias en FE entre pacientes y controles controlando por CI, para lo que realizamos un ANCOVA, en el que la variable grupo (TEA-SDI/GC) fue el factor fijo, las puntuaciones z de cada uno de los dominios de FE fueron las variables dependientes, y el CI, la covariable.

Para estudiar la relación entre los dominios cognitivos y las variables clínicas de funcionamiento y severidad de los síntomas (C-GAS y CGI, respectivamente) en el grupo de pacientes se realizaron correlaciones bivariadas; para ello se emplearon los coeficientes de Spearman o Pearson, dependiendo de la distribución de las variables.

Se calculó el tamaño del efecto para todos los análisis en los que se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Los datos se proporcionan a través del coeficiente D de Cohen (donde 0,2 es indicativo de un

tamaño del efecto pequeño, 0,5 es indicativo de un tamaño del efecto medio, y 0,8, de un gran tamaño del efecto). Debido al número limitado de participantes (controles y pacientes) incluidos en el estudio, y con el fin de descartar un posible error tipo II, se calculó también el poder estadístico de todas aquellas variables que no habían resultado estadísticamente significativas al comparar entre grupos.

Se consideró significativo un valor de p menor de 0,05. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS® 18.0 para Windows®.

Resultados

Muestra

Datos demográficos y clínicos

Veinticuatro pacientes con TEA (22 con síndrome de Asperger y 2 AAF de acuerdo con los criterios del DSM-IV) y 32 controles cumplieron los criterios de inclusión en el estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables sociodemográficas entre el grupo TEA y el GC (edad, años de educación, género, raza y estatus socioeconómico de los padres). Estos resultados se muestran en la [tabla 2](#).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la C-GAS entre el grupo TEA y el GC (TEA: puntuación media $53,25 \pm 12,8$; intervalo de confianza [IC] del 95% $47,9$

Tabla 2 Datos sociodemográficos

N	TEA N = 24	GC N = 32	Estadístico ^a
<i>Edad en años</i>			
Media (DE)	12,8 (2,5)	12,9 (2,7)	$T_{54} = 0,105$ ns
Rango	8-18	8-18	
<i>Años de educación</i>			
Media (DE)	6,9 (2,6)	7,6 (2,4)	$U = 326,5$ ns
Rango	2-11	2-12	
<i>Género, n (%)</i>			
Hombre	23 (95,8)	30 (93,8)	$\chi^2_1 = 0,117$ ns
Mujer	1 (4,2)	2 (6,3)	
<i>Raza, n (%)</i>			
Caucásica	23 (95,8)	29 (90,6)	$F_{2; 55} = 3,14$ ns
Hispana	0 (0,0)	3 (9,4)	
India	1 (4,2)	0 (0,0)	
<i>ESE padres, n (%)</i>			
V_Alto	10 (40,7)	9 (28,1)	$F_{4; 55} = 5,844$ ns
IV_Medio-alto	1 (4,2)	6 (18,8)	
III_Medio	5 (20,8)	11 (34,4)	
II_Medio-bajo	7 (29,2)	4 (12,5)	
I_Bajo	1 (4,2)	2 (6,3)	

DE: desviación estándar; ESE: estatus socioeconómico calculado con la escala Hollinshead (Hollinshead y Redlich, 1958); GC: grupo control; ns: no significativo; TEA: trastorno del espectro autista.

^a Estadísticos: T de Student (T), U de Mann-Whitney (U), Chi cuadrado (χ^2) o test de Fisher (F), dependiendo de las características de las variables.

a 58,7; rango 35-85; mediana 50. GC: puntuación media $92,52 \pm 5,07$; IC del 95% 90,6 a 94,5; rango 75-100; mediana 91. U: 1,0; $p < 0,0001$).

Con respecto a las puntuaciones en la escala CGI, 8 pacientes (33,3%) estaban medianamente enfermos, 9 (37,5%) estaban moderadamente enfermos, 6 (25%) estaban marcadamente enfermos y uno (4,2%) estaba severamente enfermo.

Medicación

Ocho pacientes con TEA (39,29%) estaban tomando tratamiento psicofarmacológico (un paciente estaba tomando aripiprazol; 2, risperidona; uno, risperidona y sertralina; uno, risperidona y fluoxetina; uno, risperidona, metilfenidato y topiramato; y 2, metilfenidato).

Evaluación del cociente intelectual

La media del CI estimado en el GC fue de $106,81 \pm 11,02$. En el grupo de pacientes con TEA, la media de CIT fue $99,20 \pm 18,81$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Evaluación de las funciones ejecutivas

Las puntuaciones directas, la desviación estándar y el rango obtenidos por los pacientes y controles en cada una de las variables cognitivas se muestran en la [tabla 1](#).

Cuando se compararon las puntuaciones z en cada uno de los dominios de FE evaluados (atención, memoria de trabajo, control inhibitorio, flexibilidad mental y solución de problemas) se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de un mejor rendimiento por parte del GC. Cuando se compararon las puntuaciones z de cada una de las medidas cognitivas de forma individual, encontramos diferencias estadísticamente significativas en las siguientes: dígitos directos del WAIS-III, respuestas correctas del CPT-II y tiempo de reacción del CPT-II (variables incluidas en el dominio de atención); dígitos inversos del WAIS-III (variable incluida en el dominio de memoria de trabajo); número de errores perseverativos del WCST, número de errores del WCST, número de respuestas perseverativas del WCST (variables incluidas en el dominio de flexibilidad mental); errores de comisión del CPT-II (variable incluida en el dominio de control inhibitorio); número de categorías completas del WCST (variable incluida en el dominio de solución de problemas) ([tabla 3](#)).

En todas aquellas variables neuropsicológicas en las que no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (letras y números del WAIS-III, puntuación derivada del TMT-B, interferencia del Stroop, respuestas a nivel conceptual del WCST y número de respuestas correctas del WCST) calculamos el poder estadístico y este no fue mayor de 0,31 ([fig. 1](#)).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dominios de FE entre aquellos pacientes que estaban con tratamiento psicofarmacológico y los que no (atención: $U = 63,0$, $p = 0,951$; memoria de trabajo: $T_{22} = 1,026$, $p = 0,316$; flexibilidad mental: $U = 61,0$, $p = 0,854$; control inhibitorio: $U = 53,0$, $p = 0,501$; solución de problemas: $U = 59,500$, $p = 0,783$).

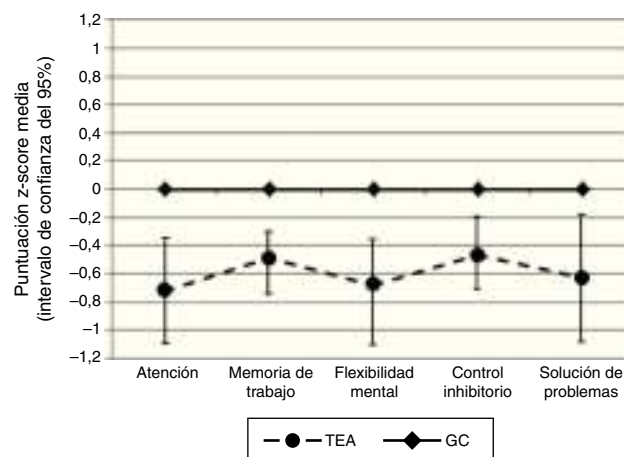


Figura 1 Perfil cognitivo en funciones ejecutivas en pacientes con trastorno del espectro autista sin discapacidad intelectual. GC: grupo control; TEA: trastorno del espectro autista.

Función ejecutiva y cociente intelectual

En el grupo de pacientes con TEA no encontramos correlaciones estadísticamente significativas entre CIT, CI verbal, CI manipulativo y ninguno de los dominios de FE evaluados, con excepción del dominio de memoria de trabajo. Se ofrecen más detalles en la [tabla 4](#).

Las diferencias en los dominios de FE entre pacientes y controles continuaron siendo significativas incluso controlando por CI: atención ($F_{(1)} = 7,495$; $p = 0,007$; $D = 0,13$), memoria de trabajo ($F_{(1)} = 4,452$; $p = 0,04$; $D = 0,07$), flexibilidad mental ($F_{(1)} = 4,804$; $p = 0,03$; $D = 0,08$), control inhibitorio ($F_{(1)} = 6,638$; $p = 0,013$; $D = 0,11$) y solución de problemas ($F_{(1)} = 5,247$; $p = 0,02$; $D = 0,09$).

Función ejecutiva y funcionamiento adaptativo

Solo en el dominio de atención las puntuaciones correlacionan con las de funcionamiento medidas con las C-GAS. Ninguno de los dominios de FE correlaciona con la severidad de los síntomas medidos con la escala CGI. Se ofrecen más detalles en [tabla 5](#).

Discusión

Nuestros resultados muestran que los niños y los adolescentes con TEA-SDI presentan alteraciones en FE. A pesar de tener un CI normal, su perfil cognitivo se caracteriza por presentar déficits en los 5 dominios de FE evaluados (atención, memoria de trabajo, flexibilidad mental, control inhibitorio y solución de problemas). Además, estos déficits encontrados en FE no correlacionan con el CI en esta muestra de pacientes.

Durante las últimas 3 décadas, numerosos estudios han avalado la existencia de alteraciones en el funcionamiento ejecutivo en pacientes con autismo⁴⁶⁻⁵⁵. Sin embargo, muchos de estos estudios no han empleado baterías de pruebas neuropsicológicas completas, limitando su trabajo al estudio de un único dominio de FE.

En primer lugar, en el dominio de atención, nuestros resultados evidencian dificultades en tareas de atención sostenida y atención selectiva, así como latencias de respuesta mayores en el caso de los pacientes con TEA. Problemas

Tabla 3 Puntuaciones z de los dominios cognitivos en función ejecutiva de los pacientes con trastorno del espectro autista y controles sanos

	TEA N = 24 Media (DE)	GC N = 32 Media (DE)	Estadístico ^a	Tamaño del efecto ^b	Potencia
Dominios cognitivos					
<i>Atención</i>					
WAIS-III, dígitos directos ^c	-0,72 (0,86)	0,0008 (0,68)	U = 185,0**	0,9	-
Respuestas correctas del CPT-II	-0,49 (0,6)	0 (1,0)	U = 272,0*	0,6	-
Tiempo de reacción del CPT-II ^d	-0,65 (1,3)	0 (1,0)	U = 235,5**	0,57	-
<i>Memoria de trabajo</i>	0,99 (1,6)	0 (1,0)	U = -218,0**	0,73	-
WAIS-III, dígitos inversos ^c	-0,46 (0,52)	-0,001 (0,88)	T _{51,48} = 2,597*	0,72	-
WAIS-III, letras y números ^c	-0,60 (0,6)	0 (0,9)	U = 249,5*	0,73	-
<i>Flexibilidad mental</i>	-0,38 (0,8)	0 (1,0)	U = 315, ns	-	0,31
Puntuación derivada del TMT-B ^{d,e}	-0,68 (1,14)	0,0001 (0,85)	U = 236,0*	0,67	-
WCST, número de errores perseverativos ^d	-0,03 (0,9)	0 (1,0)	T ₅₄ = 0,117, ns	-	0,05
WCST, número de errores ^d	0,87 (1,6)	0 (1,0)	U = 226,5**	0,65	-
WCST, número de respuestas perseverativas ^d	0,90 (1,2)	0 (1,0)	U = 202,5**	0,83	-
<i>Control inhibitorio</i>	0,97 (1,8)	0 (0,9)	U = 228,5**	0,68	-
Comisiones del CPT-II ^d	-0,47 (0,72)	-0,0001 (0,60)	U = 210,0*	0,71	-
Stroop interferencia	0,69 (1,0)	0 (1,0)	T ₅₃ = -2,53**	0,69	-
<i>Solución de problemas</i>	-0,26 (0,6)	0 (1,0)	U = 291,0, ns	-	0,2
WCST, respuestas a nivel conceptual	-0,63 (1,20)	0,0005 (0,80)	U = 216,0*	0,62	-
WCST, número de categorías completas	-0,41 (1,1)	0 (1,0)	U = 298,5, ns	-	0,3
WCST, número de respuestas correctas	-1,22 (1,7)	0 (0,9)	U = 225,0**	0,87	-
	-0,27 (1,2)	0 (1,0)	U = 352,5, ns	-	0,15

CPT-II: Continuous Performance Test-II; DE: desviación estándar; GC: grupo control; ns: no significativo; TEA: trastorno del espectro autista; TMT (A-B): Trail Making Test (partes A y B); WAIS-III: Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos; WCST: Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin.

^a Estadísticos: T de Student (T) o U de Mann-Whitney U (U) dependiendo de las características de las variables

^b Tamaño del efecto: D de Cohen

^c Máximo de elementos recordados (span).

^d Puntuaciones altas indican un bajo rendimiento.

^e Puntuación calculada para el estudio: (tiempo en completar TMT [B] – tiempo en completar TMT [A]) / tiempo en completar TMT (A).

* p < 0,05.

** p < 0,008.

similares se encuentran en la literatura^{1-3,56}. Kilinçaslan et al. (2010) no encontraron diferencias estadísticamente significativas en tareas de atención sostenida cuando compararon pacientes con TEA con controles sanos; en cambio, sí que encontraron diferencias cuando los pacientes con TEA presentaban comorbilidad psiquiátrica con trastorno

por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)⁴. Es importante señalar que aunque ninguno de los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaba comorbilidad psiquiátrica con TDAH, probablemente tenían síntomas subumbrales de déficit de atención, sin llegar a cumplir criterios diagnóstico para TDAH, como así ha demostrado un estudio previo⁵⁷.

Tabla 4 Correlaciones bariadas entre inteligencia y funciones ejecutivas en pacientes con trastorno del espectro autista sin discapacidad intelectual

	CI _T Rho/r	CI _V Rho/r	CI _M Rho/r
Atención	0,40, ns	0,41, ns	0,29, ns
Memoria de trabajo	0,41*	0,47*	0,46*
Flexibilidad mental	0,13, ns	0,10, ns	0,10, ns
Control inhibitorio	-0,16, ns	-0,19, ns	-0,08, ns
Solución de problemas	-0,03, ns	0,12, ns	0,06, ns

CI_M: cociente intelectual manipulativo; CI_T: cociente intelectual total (WAIS-III o WISC-R); CI_V: cociente intelectual verbal; ns: no significativo.

Estadísticos: Pearson (r) o Spearman (Rho), dependiendo de las características de las variables.

* p < 0,05.

Tabla 5 Correlaciones bivariadas entre variables clínicas y funciones ejecutivas en pacientes con trastorno del espectro autista sin discapacidad intelectual

	C-GAS Rho/r	C-GAS ≤ 70 Rho/r	CGI Rho	CGI + C-GAS ≤ 70 Rho
<i>Atención</i>	0,46*	0,56**	-0,23, ns	-0,30, ns
WAIS-III, dígitos directos ^a	0,17, ns	0,08, ns	0,02, ns	0,10, ns
Respuestas correctas del CPT-II	0,32, ns	0,39, ns	-0,24, ns	-0,29, ns
Tiempo de reacción del CPT-II	-0,35, ns	-0,49*	0,17, ns	0,26, ns
<i>Memoria de trabajo</i>	0,25, ns	0,40, ns	-0,08, ns	-0,17, ns
WAIS-III, dígitos inversos ^a	0,15, ns	0,27, ns	0,03, ns	-0,04, ns
WAIS-III, letras y números ^a	0,25, ns	0,35, ns	-0,15, ns	-0,22, ns
<i>Flexibilidad mental</i>	0,14, ns	0,20, ns	0,008, ns	-0,03, ns
Puntuación derivada del TMT-B ^b	0,08, ns	-0,15, ns	-0,15, ns	-0,08, ns
WCST, número de errores perseverativos	-0,25, ns	-0,24, ns	0,14, ns	0,13, ns
WCST, número de errores	-0,02, ns	-0,15, ns	-0,02, ns	0,08, ns
WCST, número de respuestas perseverativas	-0,24, ns	-0,26, ns	0,12, ns	0,13, ns
<i>Control inhibitorio</i>	0,12, ns	0,23, ns	-0,16, ns	-0,22, ns
Comisiones del CPT-II	-0,04, ns	-0,09, ns	0,13, ns	0,14, ns
Stroop, interferencia	0,22, ns	0,42*	-0,21, ns	-0,29, ns
<i>Solución de problemas</i>	-0,13, ns	-0,01, ns	-0,05, ns	-0,05, ns
WCST, respuestas a nivel conceptual	-0,08, ns	-0,04, ns	0,07, ns	-0,03, ns
WCST, número de categorías completas	0,01, ns	0,14, ns	-0,03, ns	-0,13, ns
WCST, número de respuestas correctas	-0,39, ns	-0,31, ns	0,31, ns	0,24, ns

C-GAS: Children's Global Assessment Scale; CGI: Clinical Global Impression Scale; CGI + C-GAS ≤ 70: puntuaciones en la Clinical Global Impression Scale de pacientes con una puntuación en la Children's Global Assessment Scale ≤ 70; CPT-II: Continuous Performance Test-II; ns: no significativo; TEA: trastorno del espectro autista; TMT (A-B): Trail Making Test (partes A y B); WAIS-III: Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos; WCST: Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin

^a Máximo de elementos recordados (span).

^b Puntuación calculada para el estudio: (tiempo en completar TMT [B] – tiempo en completar TMT [A]) / tiempo en completar TMT (A).

Estadísticos: Pearson (r) o Spearman (Rho), dependiendo de las características de las variables.

* p < 0,05.

** p < 0,006.

Dada la importancia de la atención para el rendimiento académico, deberían tenerse en cuenta las dificultades en atención para la creación de programas de intervención en población infantojuvenil con TEA, incluso en aquellos pacientes con TEA que no presentan comorbilidad con TDAH.

En segundo lugar, se encontraron problemas de inhibición de respuestas automáticas en los pacientes con TEA de nuestro estudio, en la línea con lo encontrado en la literatura previamente publicada^{3-5,7,8,13,15,18}. Estos déficits muestran que los pacientes con TEA presentan dificultades para inhibir respuestas prepotentes, implicando tiempos mayores para el procesamiento de la información y realización de tareas. Estos resultados se encuentran en la línea de estudios previos con pacientes con TEA, que han demostrado que estos presentan problemas en la velocidad de procesamiento, los cuales están presentes a lo largo de su vida⁵⁸⁻⁶². Dificultades en la velocidad de procesamiento se han asociado con problemas severos de comunicación en niños con AAF⁶⁰, siendo predictoras del rendimiento académico en matemáticas y lectoescritura⁶³.

Problemas en la flexibilidad mental también han sido reportados previamente^{4,7,8,15,17,64}, con la excepción de autores como Kaland et al. (2008), quienes emplearon la versión informatizada del WCST² para medirla en pacientes con TEA. Sus resultados están en la línea de algunos estudios

que han encontrado una mejor ejecución de estos pacientes cuando la tarea se aplica en su versión informatizada^{16,65}. Una pobre flexibilidad mental se manifiesta con comportamientos perseverativos y estereotipados, así como con dificultades en la regulación y la modulación de acciones motoras⁴⁷. De hecho, aunque las correlaciones entre el comportamiento repetitivo, la insistencia en la igualdad y la perseveración cognitiva no se han establecido claramente, la insistencia en la igualdad es una característica que se ha incluido en los síntomas centrales del autismo por algunos de los autores más representativos⁶⁶⁻⁶⁸. En el recientemente publicado DSM-5⁶⁹, el cumplimiento del criterio B que comprende la insistencia en la igualdad, junto con otros comportamientos repetitivos o estereotipados y/o anomalías sensoriales, se convierte en obligatorio para el diagnóstico de TEA.

Los déficits en memoria de trabajo verbal encontrados en nuestro estudio están en la línea de estudios previos de la literatura que indican que los pacientes con TEA presentan dificultades en retener y manipular mentalmente información tanto verbal como visual^{7-9,13-16}. Cui et al. (2010) midieron y compararon la memoria de trabajo verbal y visual y encontraron que los niños con TEA presentaban un mejor rendimiento en tareas de memoria de trabajo verbal y peor en tareas de memoria de trabajo visual, evidenciando

un posible desbalance en la memoria de trabajo durante el desarrollo de los niños con TEA¹². Teniendo en cuenta estos resultados y el modelo de Baddley de memoria de trabajo⁷⁰, nuestros resultados no nos permiten dilucidar si las personas con TEA-SDI presentan un problema en el ejecutivo central que, a su vez, afecta al proceso fonológico y visoespacial, o si estas alteraciones son independientes.

Igualmente, las personas con TEA presentan dificultades en el dominio de la resolución de problemas. De acuerdo con estos resultados, Troyb et al. (2014) encontraron que pacientes con AAF eran menos eficaces en tareas de planificación y resolución de problemas⁷¹. Algunos autores explican esta alteración como consecuencia de un déficit de procesamiento global en el autismo⁷²⁻⁷⁴.

Estos resultados muestran que las personas con TEA-SDI presentan problemas importantes de disfunción ejecutiva. En este estudio también hemos encontrado que estas alteraciones que se observan en FE no correlacionan con el CI en nuestra muestra de niños y adolescentes con TEA. Esta posible correlación entre FE y CI en pacientes con TEA ha sido debatida por numerosos autores^{7,75-77}. En un estudio previo encontramos que los perfiles de inteligencia que medimos con el WAIS-III y con el WISC-R presentaban perfiles similares³³, aunque aquellos pacientes a los que se les aplicó la escala WAIS-III obtuvieron un mayor número de puntuaciones por debajo del rango considerado normal. En nuestra muestra, nosotros únicamente encontramos una correlación positiva del CI con el dominio de memoria de trabajo, evidenciando que puntuaciones más altas en inteligencia correlacionarían con una mejor ejecución en tareas de memoria de trabajo. No obstante, este resultado debe ser interpretado con precaución, ya que en nuestro estudio el dominio de memoria de trabajo estaba constituido por 2 subtest incluidos en el cálculo del CI (dígitos inversos y letras y números del WAIS-III), que podría explicar la correlación encontrada. Estos resultados indican que sería necesario estudiar esta posible relación con otras tareas de memoria de trabajo con el fin de confirmar o refutar los resultados encontrados en nuestro estudio. Además, cuando los pacientes fueron comparados con los controles controlando por CI siguieron existiendo diferencias estadísticamente significativas, siendo los pacientes con TEA los que presentaban un peor rendimiento en tareas de FE.

En la misma línea que nuestros resultados, en una muestra de pacientes con TEA que se comparó con un grupo control (no pareado en CI), Narzisi et al. (2013) encontraron que los déficits en funcionamiento ejecutivo continuaban siendo significativos incluso cuando se controlaba el efecto del CI verbal y las habilidades lingüísticas, a favor de una disfunción ejecutiva en el grupo de TEA⁷. En este estudio, la batería de pruebas neuropsicológicas empleada para medir el perfil cognitivo, dentro del cual se evalúa la FE, fue la NEPSY-II⁷⁸. Aunque nosotros empleamos una batería de pruebas neuropsicológicas diferente para la medición de la FE en pacientes con TEA-SDI, nuestros resultados son similares en todos los dominios evaluados, incluso cuando los grupos comparados están pareados por CI, como es el caso de nuestro estudio.

Una recomendación derivada de los resultados de este estudio es la realización de una evaluación neuropsicológica de las FE como parte de la evaluación completa de los pacientes con TEA, así como en otras

enfermedades psiquiátricas⁷⁹, cuyo propósito sea el diseño de intervenciones, teniendo en cuenta que la medición del CI general en estos pacientes no es suficiente para poder disponer de una idea completa de sus habilidades cognitivas.

El recientemente publicado DSM-5 proporciona especificadores clínicos para el diagnóstico de TEA, facilitando una imagen completa del perfil clínico de estos pacientes, y para orientar las intervenciones clínicas.

Podríamos argumentar que una evaluación de las FE debería formar parte de una evaluación integral con fines terapéuticos; a la luz de nuestros resultados, teniendo en cuenta únicamente el funcionamiento cognitivo general a partir de la evaluación del CI, podríamos sobrestimar la capacidad cognitiva de los pacientes con TEA.

La evaluación neuropsicológica de las FE en estos pacientes debería incluir la evaluación de los dominios cognitivos de atención, memoria de trabajo (verbal, visual y espacial), control inhibitorio, flexibilidad mental, planificación y resolución de problemas. Con el fin de asegurarnos de que las habilidades de procesamiento globales de estos pacientes no interfieren en la ejecución de las tareas de funcionamiento ejecutivo, deberían seleccionarse las tareas basándose en el nivel de habilidades cognitivas que presenta el paciente a evaluar, teniendo en cuenta que sus déficits están especialmente relacionados con el incremento de la dificultad de la tarea cognitiva^{76,80-83}, así como el empleo de pruebas informatizadas, siempre que el soporte de la tarea lo proporcione, siguiendo las indicaciones de estudios que han encontrado que estos pacientes presentan mejores rendimientos en tareas de estas características^{16,65}.

No hemos encontrado ninguna correlación en los resultados obtenidos cuando hemos estudiado en el grupo de pacientes con TEA la posible relación entre el funcionamiento ejecutivo y las variables clínicas de funcionamiento psicosocial y severidad de los síntomas. Sin embargo, estas no son medidas sutiles del rendimiento académico o vocacional, aspectos muy importantes de cara a un pronóstico a largo plazo. Por lo tanto, desde una perspectiva clínica sería interesante explorar cómo el rendimiento en los test de FE correlacionan con los cuestionarios que evalúan la FE en la vida real reportados por los padres y profesores, con cuestionarios como el Behavior Rating Inventory of Executive Function⁸⁴, o con otras medidas que proporcionen información sobre su funcionamiento en la vida real.

Los TEA suelen diagnosticarse durante la primera infancia, por lo que es importante tener en cuenta los cambios que se dan en el rendimiento de FE a lo largo del desarrollo para los planes de tratamiento^{7,15,85,86}. En esta línea, algunos estudios han encontrado diferencias relacionadas con la edad en memoria de trabajo e iniciación⁸⁵, inhibición, planificación y flexibilidad⁸⁶ en niños y adolescentes con TEA, teniendo en cuenta los cuestionarios cumplimentados por los padres.

Los resultados obtenidos en el presente estudio deben ser interpretados con precaución, puesto que presenta algunas limitaciones metodológicas. En primer lugar, el tamaño de la muestra de pacientes con TEA-SDI es pequeño. No obstante, cabe señalar que pese al reducido tamaño de la muestra se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables principales de estudio (dominios de FE).

En segundo lugar, para la aplicación del WCST empleamos la versión de mesa, y algunos estudios han encontrado que pacientes con TEA obtienen mejores puntuaciones cuando se les aplica la versión informatizada^{16,65}. En tercer lugar, aunque la evaluación cognitiva fue realizada con una batería de pruebas neuropsicológicas muy amplia, en esta no se incluían tareas de memoria visual y espacial, ni fluidez fonológica ni semántica. La fortaleza principal de este estudio fue que se midió un amplio rango de dominios de FE en una muestra homogénea de pacientes con TEA pareada con un grupo control. Los 5 dominios fueron evaluados con una batería de pruebas neuropsicológicas muy completa, compuesta por test especialmente diseñados para la evaluación de las FE.

Futuras investigaciones deben considerar el estudio de las FE en pacientes con TEA que presenten comorbilidad psiquiátrica.

Como conclusiones finales del estudio, encontramos que los niños y los adolescentes con TEA-SDI tienen dificultades en retener y manipular mentalmente información verbal, tienen una latencia de respuesta mayor, presentan problemas atencionales (shifting), dificultades en la inhibición de respuestas automáticas prepotentes y dificultades en la resolución de problemas, a pesar de tener un CI en la media. Teniendo en cuenta el bajo perfil cognitivo en FE encontrado en este grupo de pacientes, recomendamos una intervención integral que incluya programas de rehabilitación complementaria en los dominios de cognición no social.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Este trabajo se ha realizado con el apoyo del Ministerio de Economía y Competitividad, el Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM, la Comunidad de Madrid (Ayudas I + D en Biomedicina S2010/BMD-2422 AGES) y los Fondos Estructurales de la Unión Europea, la Fundación Alicia Koplowitz, la Fundación Mutua Madrileña y ERA-NET NEURON (Network of European Funding for Neuroscience Research).

Conflicto de intereses

Jessica Merchán-Naranjo declara no tener ningún conflicto de intereses.

Leticia Boada declara no tener ningún conflicto de intereses.

Ángel del Rey-Mejías declara no tener ningún conflicto de intereses.

María Mayoral ha recibido una beca de investigación de la Comunidad de Madrid (beca predoctoral), del Instituto de Salud Carlos III y del Ministerio de Economía y Competitividad.

Cloe Llorente declara no tener ningún conflicto de intereses.

Celso Arango ha sido consultor y ha recibido honorarios o subvenciones de Abbot, AMGEN, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Caja Navarra, CIBERSAM, Fundación Alicia Koplowitz, Instituto de Salud Carlos III, Janssen Cilag, Lundbeck, Merck, Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Sanidad, Ministerio de Economía y Competitividad, Mutua Madrileña, Otsuka, Pfizer, Roche, Servier, Shire, Schering-Plough y Takeda.

Mara Parellada ha recibido subvenciones para formación y viajes de la Fundación Alicia Koplowitz y de Otsuka.

Agradecimientos

Al Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM, Comunidad de Madrid y Fondos Estructurales de la Unión Europea, Fundación Alicia Koplowitz, Fundación Mutua Madrileña y ERA-NET NEURON (Network of European Funding for Neuroscience Research).

Bibliografía

- Hill EL, Bird CM. Executive processes in Asperger syndrome: Patterns of performance in a multiple case series. *Neuropsychologia*. 2006;44:2822–35.
- Kaland N, Smith L, Mortensen EL. Brief report: Cognitive flexibility and focused attention in children and adolescents with Asperger syndrome or high-functioning autism as measured on the computerized version of the Wisconsin Card Sorting Test. *J Autism Dev Disord*. 2008;38:1161–5.
- Xiao T, Xiao Z, Ke X, Hong S, Yang H, Su Y, et al. Response inhibition impairment in high functioning autism and attention deficit hyperactivity disorder: Evidence from near-infrared spectroscopy data. *PLoS One*. 2012;7:e46569.
- Kilinçaslan A, Motavalli Mukaddes N, Sözen Küçükyazici G, Gürvit H. [Assessment of executive/attentional performance in Asperger's disorder] Turkish. *Türk Psikiyatri Derg*. 2010; 21:289–99.
- Katagiri M, Kasai T, Kamio Y, Murohashi H. Individuals with Asperger's disorder exhibit difficulty in switching attention from a local level to a global level. *J Autism Dev Disord*. 2013; 43:395–403.
- Bogte H, Flamma B, van der Meere J, van Engeland H. Cognitive flexibility in adults with high functioning autism. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2008;30:33–41.
- Narzisi A, Muratori F, Calderoni S, Fabbro F, Urgesi C. Neuropsychological profile in high functioning autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2013;43:1895–909.
- Corbett BA, Constantine LJ, Hendren R, Rocke D, Ozonoff S. Examining executive functioning in children with autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder and typical development. *Psychiatry Res*. 2009;166:210–22.
- Andersen PN, Hovik KT, Skogli EW, Egeland J, Oie M. Symptoms of ADHD in children with high-functioning autism are related

- to impaired verbal working memory and verbal delayed recall. *PLoS One*. 2013;8:e64842.
10. Goldberg M, Mostofsky S, Cutting L, Mahone E, Astor B, Denckla M, et al. Subtle executive impairment in children with autism and children with ADHD. *J Autism Dev Disord*. 2005;35:279–93.
 11. Morris R, Rowe A, Fox N, Feigenbaum J, Miotto E, Howlin P. Spatial working memory in Asperger's syndrome and in patients with focal frontal and temporal lobe lesions. *Brain Cogn*. 1999;41:9–26.
 12. Cui J, Gao D, Chen Y, Zou X, Wang Y. Working memory in early-school-age children with Asperger's syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2010;40:958–67.
 13. Geurts H, Verté S, Oosterlaan J, Roeyers H, Sergeant J. How specific are executive functioning deficits in attention deficit hyperactivity disorder and autism? *J Child Psychol Psychiatry*. 2004;45:836–54.
 14. Russo N, Flanagan T, Iarocci G, Berringer D, Zelazo PD, Burack JA. Deconstructing executive deficits among persons with autism: Implications for cognitive neuroscience. *Brain Cogn*. 2007;65:77–86.
 15. McLean RL, Johnson Harrison A, Zimak E, Joseph RM, Morrow EM. Executive function in probands with autism with average IQ and their unaffected first-degree relatives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53:1001–9.
 16. Sachse M, Schlitt S, Hainz D, Ciaramidaro A, Schirman S, Walter H, et al. Executive and visuo-motor function in adolescents and adults with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2013;43:1222–35.
 17. Ambery FZ, Russell AJ, Perry K, Morris R, Murphy DG. Neuropsychological functioning in adults with Asperger syndrome. *Autism*. 2006;10:551–64.
 18. Sanderson C, Allen ML. The specificity of inhibitory impairments in autism and their relation to ADHD-type symptoms. *J Autism Dev Disord*. 2013;43:1065–79.
 19. Troyb E, Orinstein A, Tyson K, Helt M, Eigsti IM, Stevens M, et al. Academic abilities in children and adolescents with a history of autism spectrum disorders who have achieved optimal outcomes. *Autism*. 2014;18:233–43.
 20. Bishop DV, Norbury CF. Executive functions in children with communication impairments, in relation to autistic symptomatology. 2: Response inhibition. *Autism*. 2005;9:29–43.
 21. Chan RC, Shum D, Touloupoulou T, Chen EY. Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008;23:201–16.
 22. Jurado MB, Rosselli M. The elusive nature of executive functions: A review of our current understanding. *Neuropsychol Rev*. 2007;17:213–33.
 23. Parellada M, Boada L, Moreno C, Llorente C, Romo J, Muela C, et al. Specialty Care Programme for autism spectrum disorders in an urban population: A case-management model for health care delivery in an ASD population. *Eur Psychiatry*. 2013;28:102–9.
 24. Hollingshead AB, Redlich FFC. Social class and mental illness: a community study. New York: John Wiley & Sons; 1958.
 25. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington, D. C.: American Psychiatric Association; 1994.
 26. Gillberg IC, Gillberg C. Asperger syndrome-Some epidemiological considerations: A research note. *J Child Psychol Psychiatry*. 1989;30:631–8.
 27. Lord C, Rutter M, Goode S, Heemsbergen J, Jordan H, Mawhood L, et al. Autism diagnostic observation schedule: A standardized observation of communicative and social behavior. *J Autism Dev Disord*. 1989;19:185–212.
 28. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Parent and Lifetime Version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:980–8.
 29. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40:1228–31.
 30. Ezpeleta L, Granero R, de la Osa N. Evaluación del deterioro en niños y adolescentes a través de la Children's Global Assessment Scale (CGAS). *RPIJ*. 1999;1:18–26.
 31. Remschmidt H, Martin M, Fleischhaker C, Theisen FM, Hennig-Hausen K, Gutenbrunner C, et al. Forty-two-years later: The outcome of childhood-onset schizophrenia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2007;114:505–12.
 32. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville, MD: U. S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976.
 33. Merchán-Naranjo J, Mayoral M, Rapado-Castro M, Llorente C, Boada L, Arango C, et al. Estimation of the intelligence quotient using Wechsler Intelligence Scales in children and adolescents with Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2012;42:116–22.
 34. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale. Third edition (WAIS-III). Administration and scoring manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1997.
 35. Wechsler D. Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R). New York: Psychological Corporation; 1974.
 36. Sattler JM. Assessment of children cognitive applications. San Diego: Jerome M, Sattler Publisher Inc; 2001.
 37. Golden C. STROOP: Test de colores y palabras. Madrid: TEA Ediciones, S. A.; 1994.
 38. Golden CJ. A group version of the Stroop Color and Word Test. *J Pers Assess*. 1975;39:386–8.
 39. Reitan R. Validity of the trail making test as an indication of organic brain damages. *Percept Mot Skills*. 1959;8:271–6.
 40. Goldstein G, Watson JR. Test-retest reliability of the Halstein-Reitan neuropsychological battery and the WAIS in the neuropsychiatric population. *Clin Neuropsychol*. 1989;3:265–73.
 41. Heaton R, Chelune G, Talley J, Kay G, Curtiss G. WCST: test de clasificación de tarjetas de Wisconsin. Madrid: TEA Ediciones; 2001.
 42. Sue-Baron I. Neuropsychological evaluation of the child. New York: Oxford University Press; 2004.
 43. Conners CK, M.H.S. staff. Conners' Continuous Performance Test II (CPT II). Toronto, Canada: Multi-Health Systems Inc; 2000.
 44. Lezak M. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press; 1995.
 45. Strauss E, Sherman E, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: Administration norms and commentary. New York: Oxford University Press; 2006.
 46. Hill EL. Executive dysfunction in autism. *Trends Cogn Sci*. 2004;8:26–32.
 47. Hill EL. Evaluating the theory of executive dysfunction in autism. *Dev Rev*. 2004;24:189–233.
 48. Ozonoff S, Pennington BF, Rogers SJ. Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: Relationship to theory of mind. *J Child Psychol Psychiatry*. 1991;32:1081–105.
 49. Hughes C, Russell J. Autistic children's difficulty with mental disengagement from an object: Its implications for theories of autism. *Dev Psychol*. 1993;29:498–510.
 50. Ozonoff S, Strayer DL, McMahon WM, Filloux F. Executive function abilities in autism and Tourette syndrome: An information processing approach. *J Child Psychol Psychiatry*. 1994;35:1015–32.
 51. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*. 1996;37:51–87.

52. Prior M, Hoffmann W. Brief report: Neuropsychological testing of autistic children through an exploration with frontal lobe tests. *J Autism Dev Disord.* 1990;20:581–90.
53. Rumsey JM, Hamburger SD. Neuropsychological findings in high-functioning men with infantile autism, residual state. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1988;10:201–21.
54. Hill EL, Frith U. Understanding autism: Insights from mind and brain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2003;358:281–9.
55. Geurts H, Corbett B, Solomon M. The paradox of cognitive flexibility in autism. *Trends Cogn Sci.* 2009;13:74–82.
56. McGonigle-Chalmers M, Bodner K, Fox-Pitt A, Nicholson L. Size sequencing as a window on executive control in children with autism and Asperger's syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2008;38:1382–90.
57. Caamaño M, Boada L, Merchán-Naranjo J, Moreno C, Llorente C, Moreno D, et al. Psychopathology in children and adolescents with ASD without mental retardation. *J Autism Dev Disord.* 2013;43:2442–9.
58. Mayes SD, Calhoun SL. Analysis of WISC-III, Stanford-Binet:IV, and academic achievement test scores in children with autism. *J Autism Dev Disord.* 2003;33:329–41.
59. Mayes SD, Calhoun SL. WISC-IV and WIAT-II profiles in children with high-functioning autism. *J Autism Dev Disord.* 2008;38:428–39.
60. Oliveras-Rentas RE, Kenworthy L, Roberson RB 3rd, Martin A, Wallace GL. WISC-IV profile in high-functioning autism spectrum disorders: Impaired processing speed is associated with increased autism communication symptoms and decreased adaptive communication abilities. *J Autism Dev Disord.* 2012;42:655–64.
61. Spek A, Schatorjé T, Scholte E, van Berckelaer-Onnes I. Verbal fluency in adults with high functioning autism or Asperger syndrome. *Neuropsychologia.* 2009;47:652–6.
62. Wechsler D. WISC-IV technical and interpretive manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 2003.
63. Assouline SG, Foley Nicpon M, Dockery L. Predicting the academic achievement of gifted students with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2012;42:1781–9.
64. Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Yamamori H, Fujimoto M, Umeda-Yano S, et al. Cognitive inflexibility in Japanese adolescents and adults with autism spectrum disorders. *World J psychiatry.* 2014;4:42–8.
65. Ozonoff S. Reliability and validity of the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuropsychology.* 1995;9:491–500.
66. Happe F, Frith U. The neuropsychology of autism. *Brain.* 1996;119 Pt 4:1377–400.
67. Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord.* 1979;9:11–29.
68. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Acta Paedopsychiatr.* 1968;35:100–36.
69. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition: DSM-5. Washington, D. C.: American Psychiatric Publishing; 2013.
70. Baddely A. Working memory. *Science.* 1992;255:556–9.
71. Troyb E, Rosenthal M, Eigsti IM, Kelley E, Tyson K, Orinstein A, et al. Executive functioning in individuals with a history of ASDs who have achieved optimal outcomes. *Child Neuropsychol.* 2014;20:378–97.
72. Kuschner ES, Bodner KE, Minshew NJ. Local vs. global approaches to reproducing the Rey Osterrieth Complex Figure by children, adolescents, and adults with high-functioning autism. *Autism Res.* 2009;2:348–58.
73. Mottron L, Belleville S, Menard E. Local bias in autistic subjects as evidenced by graphic tasks: Perceptual hierarchization or working memory deficit? *J Child Psychol Psychiatry.* 1999;40:743–55.
74. Mottron L, Peretz I, Menard E. Local and global processing of music in high-functioning persons with autism: Beyond central coherence? *J Child Psychol Psychiatry.* 2000;41:1057–65.
75. Liss M, Fein D, Allen D, Dunn M, Feinstein C, Morris R, et al. Executive functioning in high-functioning children with autism. *J Child Psychol Psychiatry.* 2001;42:261–70.
76. Van Eylen L, Boets B, Steyaert J, Wagemans J, Noens I. Executive functioning in autism spectrum disorders: Influence of task and sample characteristics and relation to symptom severity. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015;24:1399–417.
77. Faja S, Dawson G. Performance on the dimensional change card sort and backward digit span by young children with autism without intellectual disability. *Child Neuropsychol.* 2014;20:692–9.
78. Urgesi C, Campanella F, Fabbro F. NEPSY-II, contributo alla taratura italiana. Firenze: Giunti OS; 2011.
79. Gavilán JM, García-Albea JE. Executive dysfunction in schizophrenia and its association with mentalizing abilities. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2015;8:119–29.
80. Rinehart N, Bradshaw J, Brereton A, Tongue B. Lateralization in individuals with high-functioning autism and Asperger's disorder: A frontoestriatal model. *J Autism Dev Disord.* 2002;32:321–32.
81. Williams DL, Goldstein G, Carpenter PA, Minshew NJ. Verbal and spatial working memory in autism. *J Autism Dev Disord.* 2005;35:747–56.
82. Russell J, Jarrold C, Henry L. Working memory in children with autism and with moderate learning difficulties. *J Child Psychol Psychiatry.* 1996;37:673–86.
83. Ozonoff S, Strayer D. Further evidence of intact working memory in autism. *J Autism Dev Disord.* 2001;31:257–63.
84. Gioia GA, Isquith PK, Retzlaff PD, Espy KA. Confirmatory factor analysis of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in a clinical sample. *Child Neuropsychol.* 2002;8:249–57.
85. Rosenthal M, Wallace GL, Lawson R, Wills MC, Dixon E, Yerys BE, et al. Impairments in real-world executive function increase from childhood to adolescence in autism spectrum disorders. *Neuropsychology.* 2013;27:13–8.
86. Van den Bergh SF, Scheeren AM, Begeer S, Koot HM, Geurts HM. Age related differences of executive functioning problems in everyday life of children and adolescents in the autism spectrum. *J Autism Dev Disord.* 2014;44:1959–71.