

# REVISTA IBEROAMERICANA DE **neuropsicología**



EDITOR GENERAL: WALTER RODRÍGUEZ IRIZARRY, PSY. D

# Revista Iberoamericana de Neuropsicología

## Vol. 7, No.2, julio-diciembre 2024

### Editor General

Walter Rodríguez Irizarry, Psy.D

### Editora asociada de Estados Unidos

Isabel González Wongvalle, Psy.D., LMHC, LMFT

### Editor asociado de España

Esperanza Vergara Morangues, Ph. D

### Asistente editorial

Itziar Benito Sánchez, MS

Daniela Ramos Usuga, MS

Glariangeliz Tapia Nazario

Carmín A. Centeno Román

Almarely L. Berrios Negrón

### Miembros del Comité Editorial de Iberoamérica

Fernando Cuetos, PhD – España

Eva Arroyo, PhD – España

Miguel Pérez, PhD – España

Fernando Maestú, PhD – España

Joan Guàrdia, PhD – España

Inmaculada Fernández, PhD – España

Jordi Peña Casanova, PhD – España

Artemisa Rocha, PhD – Portugal

Sandra Guerreiro, PhD – Portugal

Antonio Puente, PhD – USA

Christine Salinas, PhD – USA

Tedd Judd, PhD – USA

David Lechuga, PhD – USA

María Schultheis, PhD – Estados Unidos

Ivonne Romero, EdD, NCSP – Puerto Rico

Marcío Fernando Soto PhD – Perú

Paola Andrade Calderón, PhD – Guatemala

Xóchitl Ortiz, PhD – México

Yaneth Rodríguez, PhD – México

Guido Masilano, PhD – Argentina

Alberto Rodríguez, PhD – Ecuador

Lina María Álvarez, PhD – Colombia

José Antonio Portellano, PhD – España

Montserrat Alegret, PhD – España

Igor Bombín, Ph.D – España

### Comité Editorial Internacional

Anne Norup, PhD – Dinamarca

Solrun Sigurdardottir, PhD – Noruega

Robyn Tate, PhD – Australia

Michael Perdices, PhD – Australia

John DeLuca, PhD – USA

Antonio Verdejo-García, PhD – Australia

Jonathan Evans, PhD – UK

Yana Suchy, PhD – USA

Barbara Wilson, PhD – UK

Donald T. Stuss, PhD – Canadá

Clemente Vega, PhD – USA

Ann D Watts, PhD – South Africa

Carlos Marquez de la Plata, PhD – USA

Monique Renae Pappadis, PhD – USA

Castro Caldas, PhD – Portugal

### Editor Fundador de la Revista

Dr. Juan Carlos Arango Lasprilla

### Editor Asociado/Futuro Editor General

Dr. Hjalmar Zambrana Bonaparte

REVISTA IBEROAMERICANA DE NEUROPSICOLOGÍA, año 7, vol. 7, no. 2, julio-diciembre 2024, es una publicación semestral editada por Editorial El Manual Moderno S.A de C.V, Av. Sonora, 206, Col. Hipódromo, Alcaldía Cuauhtémoc, C.P. 06100, Tel. 52-65-11-00, [www.manualmoderno.com](http://www.manualmoderno.com). Editor responsable Juan Carlos Arango Lasprilla. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2018-072510054400-203, ISSN: 2594-1178, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Responsable de la última actualización de este Número Lic. Georgina Moreno Zarco y Tania Uriza Gómez, Av. Sonora, 206, Col. Hipódromo, Alcaldía Cuauhtémoc, C.P. 06100. Fecha de última actualización 15 de julio de 2024.

# Contenido

<b>Carta del editor</b> .....	<b>v</b>
<b>Una revisión sistemática sobre la activación de regiones cerebrales comunes en el miedo y las fobias</b> .....	<b>157</b>
Yanira Rosa León Carrillo	
<b>Revisión y actualización del trastorno de aprendizaje no verbal (TANV) / trastorno del desarrollo visoespacial</b> .....	<b>169</b>
David González Muñoz	
<b>Diseño e implementación de una BCI Speller con P300 en estudiantes universitarios</b> .....	<b>187</b>
Fidel Mauricio Bonilla, PhD. Juan José Peña Martín, Ps. Armando Quiñones Quiñones, Ing. Oscar Mauricio Arias, Ing. Andrés Parra Rodríguez, Ing.	
<b>Síndrome de Klinefelter e imputabilidad: Estudio de un caso desde la evaluación neuropsicológica forense</b> .....	<b>197</b>
David González Trijueque; Laura González Guerrero y Víctor Dujo López	
<b>Alteraciones neuropsicológicas en personas con COVID-19</b> .....	<b>220</b>
Daniela Ramos Usuga y Juan Carlos Arango Lasprilla	

## Carta del editor

30 de julio de 2024

### **Estimados lectores y colaboradores,**

Es con gran entusiasmo que anunciamos que la Dra. Mary Annette Moreno y el Dr. Tulio Otero son los editores invitados para nuestro próximo número monográfico de diciembre, dedicado a la Neuropsicología Escolar. Este campo muy pertinente se enfoca en aplicar los principios de la neuropsicología al entorno educativo para entender cómo los procesos neuropsicológicos y neurológicos afectan el aprendizaje y el comportamiento en el aula, ofreciendo así estrategias para apoyar a estudiantes con necesidades educativas especiales.

El número monográfico contará con la colaboración de destacadas figuras de la Neuropsicología y promete ser una edición enriquecedora y profundamente informativa en la divulgación del conocimiento actualizado de la Neuropsicología escolar. Aprovechamos para agradecer al gran número de personas que han sometido artículos para esta edición especial.

Nos complace también anunciar que el Dr. Hjalmar Zambrana Bonaparte se ha unido a nuestro equipo como editor asociado. El Dr. Zambrana, con un postdoctorado en Neuropsicología Clínica y actualmente instructor en la Harvard Medical School, aportará su juventud y liderazgo para alcanzar uno de nuestros objetivos más importantes: la indexación de nuestra revista.

Además, en este número incluiremos cinco artículos que abarcan una variedad de temas y metodologías dentro del campo de la neuropsicología. Estamos especialmente satisfechos de recibir contribuciones de profesionales, investigadores y estudiantes de diversos niveles de experiencia, lo que enriquece la diversidad y profundidad de nuestro contenido y cumple con nuestra misión de fomentar el desarrollo tanto de investigadores experimentados como emergentes.

Agradecemos sinceramente su continuo apoyo a la Revista Iberoamericana de Neuropsicología. Les recordamos que la presentación de sus trabajos es fundamental para elevar la calidad de nuestras publicaciones y para avanzar en el campo de la neuropsicología en nuestra región.

Esperamos que disfruten y se beneficien de la lectura de este número y les animamos a seguir contribuyendo a nuestra revista.

Atentamente,

**Walter Rodríguez Irizarry, PsyD**  
Editor Principal

# Una revisión sistemática sobre la activación de regiones cerebrales comunes en el miedo y las fobias

Yanira Rosa León Carrillo<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Objetivos:** Esta revisión sistemática, realizada de acuerdo con las directrices de la Declaración PRISMA 2020, busca identificar áreas de activación cerebral comunes entre el miedo y la fobia.

**Método:** Se realizó una búsqueda sistemática en cuatro bases de datos de EBS-COhost, siguiendo un diagrama de flujo para la selección de registros. Se consideraron criterios de inclusión y exclusión específicos para evaluar la elegibilidad de los estudios. Finalmente, se seleccionaron 30 artículos enfocados en neuroimagen que estudian las localizaciones y/o conectividades neurales relacionadas con el miedo, la fobia o ambos.

**Resultados:** La síntesis de los resultados apunta a la implicación de estructuras comunes en el miedo y en la fobia, como la corteza prefrontal, la ínsula, la amígdala, la corteza cingulada y el núcleo del lecho de la estría terminal. Sin embargo, se sugiere incluir un mayor número de estudios que puedan avalar estos datos y considerar más criterios en su búsqueda, debido a la diversificación de las condiciones utilizadas en los estudios.

## Palabras clave:

fobia, miedo, circuitos, localizaciones, cerebrales.

## ABSTRACT

**Objectives:** This systematic review, conducted in accordance with the guidelines of the PRISMA 2020 Declaration, seeks to identify areas of brain activation common to fear and phobia.

**Methods:** A systematic search was performed in four EBSCOhost databases, following a flow chart for record selection. Specific inclusion and exclusion criteria were considered to assess the eligibility of studies. Finally, 30 neuroimaging-focused articles studying neural locations and/or connectivities related to fear, phobia, or both were selected.

**Results:** *The synthesis of the results points to the involvement of common structures in fear and phobia, such as the prefrontal cortex, insula, amygdala, cingulate cortex and bed nucleus of the stria terminalis. However, it is suggested to include a greater number of studies that can support these data and to consider more criteria in their search, due to the diversification of the conditions used in the studies.*

#### Keywords:

phobia, fear, circuits, locations, brain.

## INTRODUCCIÓN

Esta investigación cuyo propósito es identificar áreas de activación cerebral comunes entre el miedo y la fobia, se basa en la evolución del campo de la Neurociencia, así como en la importancia de realizar revisiones que abarquen la emoción del miedo, por las complicaciones que puede ocasionar cuando se prolonga en el tiempo de manera desadaptativa y sin aparente razón, pudiendo llegar a ocasionar psicopatologías graves como los trastornos de ansiedad, según Delgado Reyes y Sánchez López<sup>1</sup>. Además, se ha realizado considerando que las patologías ansiosas llegaron a aumentar su prevalencia en un 25% durante el primer año de la pandemia por COVID-19 en 2020, según la Organización Mundial de la Salud [OMS]<sup>2</sup>, lo que ha implicado un menor nivel de bienestar y una disminución en la calidad de vida de las personas.

Sin embargo, al margen de cómo pueda manifestarse a nivel clínico, el miedo es una emoción natural y adaptativa, siendo su principal función defender a un organismo del daño o peligro, según mencionan Ramos Díaz y Fernández Berrocal<sup>3</sup>, presentando un valor de supervivencia evidente, por tanto, como indica Peredo Videá<sup>4</sup>, y resultando ser una reacción instintiva, adecuada y útil a nivel neurobiológico como cualquier otra emoción básica. Asimismo, la investigación de la emoción del miedo se ha llevado a cabo a través de estudios de corte experimental en los que se ha analizado el condicionamiento pavloviano del miedo, como el de Marén<sup>5</sup>, en el que se demuestra la importancia a nivel neurobiológico y de sinapsis de dicho condicionamiento. También, el estudio de Ledoux y Pino<sup>6</sup> enfatiza la importancia desde la neurociencia del análisis del

procesamiento de las amenazas, distinguiendo los circuitos corticales, subcorticales e innatos del miedo. Igualmente, la investigación de Knight et al.<sup>7</sup> se centra en las respuestas de miedo condicionadas, frente a investigaciones previas que sólo se centraban en la actividad generada en la amígdala por la presencia de estímulos aversivos y temidos. Indistintamente, el presente artículo pretende abarcar el miedo por el hecho de presentar una trascendencia fundamental desde el punto de vista tanto teórico como clínico, al estar en la base de diversas patologías psicológicas, como son la ansiedad y la fobia.

A diferencia del miedo, la fobia constituiría un tipo de trastorno de ansiedad que recoge el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales [DSM-5]<sup>8</sup>, y en el que existe un temor intenso hacia un objeto o circunstancia determinada, que provoca una reacción desproporcionada al peligro real del objeto, situación específica, y/o contexto sociocultural en el que se encuentra inmerso el individuo. Asimismo, la “National Library of Medicine” [NLM]<sup>9</sup>, presenta la fobia como un temor, no sólo intenso sino irracional, hacia un estímulo que no implica realmente una amenaza o que supone poco peligro. Además, ambos<sup>8,9</sup> mencionan la existencia de varios tipos de fobias, dependiendo del estímulo que se tema, como por ejemplo, fobia a las arañas o aracnofobia, fobia a viajar u aerofobia, fobia a las serpientes u ofidiofobia, etc. Así como también hacen referencia al trastorno de ansiedad social o fobia social, caracterizado por un miedo excesivo a ser evaluado de forma negativa, tal y como describe Laeger et al.<sup>10</sup>.

Por otro lado, las fobias, al igual que el miedo, se han investigado previamente en estudios como el de Tortella Feliu y Fullana Rivas<sup>11</sup>, en el que se demuestra

**Tabla 1.** Criterios de elegibilidad.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
- Registros en inglés (n=362)	- Registros en otros idiomas (n=5)
- Publicaciones académicas (n=353)	- No son publicaciones académicas (n=9)
- Registros que incluyan texto completo (n=140)	- No se tiene acceso al texto completo (n=213)
- Registros que utilicen metodología de Brain Imaging (n=37)	- No utilizan metodología Brain Imaging (n=103)
- Registros que se centren en las localizaciones cerebrales del miedo y las fobias (n=29)	- Van más allá de las localizaciones cerebrales del miedo y de las fobias (n=8)

*Se reflejan los criterios de inclusión y exclusión utilizados para la selección de los artículos.*

que los distintos tipos de fobia se pueden adquirir mediante diferentes vías, como las que se establecen por experiencia o condicionamiento directo, que implican que la intensidad del miedo fóbico sea mayor, en contraste con las vías indirectas en las que se expresaría con menor intensidad. Asimismo, en la revisión de Olivares Rodríguez et al.<sup>12</sup> se analizan las tasas de prevalencia de la fobia social según distintos países, considerando el tipo de población y variables sociodemográficas, así como su comorbilidad con otros trastornos, estando muchos de ellos asociados a la misma.

A su vez y a medida que han ido surgiendo nuevos hallazgos relativos al miedo y las fobias, la Neurociencia ha adquirido gran relevancia desde su aparición como disciplina durante los años 60 del siglo XX<sup>13</sup>, y las investigaciones que utilizan imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) han otorgado avances enormes en el estudio del cerebro para explicar conceptos psicológicos a nivel de correlatos cerebrales.

Son estos los motivos por los que la presente revisión sistemática, realizada conforme a las directrices de la Declaración PRISMA 2020, busca identificar las áreas de activación cerebral comunes entre el miedo y la fobia. A continuación, se muestra la metodología empleada para lograr dicha finalidad.

## MÉTODO

La presente revisión sistemática ha sido elaborada de acuerdo a las directrices de la Declaración PRISMA 2020 y a su lista de verificación de 27 ítems.

## Criterios de Elegibilidad

En la Tabla 1 se detallan los criterios de elegibilidad de los artículos (inclusión y exclusión).

## Fuentes de Información

Las fuentes de información se obtuvieron en cuatro bases de datos distintas, debido a que están relacionadas con las disciplinas de Psicología y Medicina: MEDLINE, APA PsycInfo, Academic Search Complete y APA PsycArticles.

## Estrategia de búsqueda

Asimismo, la búsqueda fue realizada en junio de 2023, empleando la plataforma de investigación EBSCOhost para una búsqueda generalizada de registros y de bases de datos. Para ello, teniendo en cuenta el objetivo perseguido, se introdujeron como descriptores las siguientes palabras clave: “phobic\*” or “phobia\*”, and “fear\*”, y los sinónimos “network brain” or “fMRI” or “neuroimaging” en inglés para obtener el mayor número posible de registros.

## Selección de Estudios

Tras la búsqueda en dichas bases de datos electrónicas, se utilizó un gestor bibliográfico llamado Refworks para organizar la bibliografía con todas las referencias recopiladas de las bases de datos.

Durante el cribado inicial se consideró que los registros incluyesen texto completo, utilizasen metodología “Brain Imaging” y se centrasen en las

localizaciones cerebrales del miedo y las fobias. Finalizado esto, se organizaron según las localizaciones cerebrales del miedo, la fobia o en una combinación de ambos y se pasó a la lectura completa de los artículos.

Asimismo, todo el proceso de búsqueda, selección y extracción de datos ha sido realizado manualmente por la autora de este trabajo. Dicho proceso se ilustra detallado en el diagrama de flujo de la Figura 1, en Anexos.

### Extracción y Manejo de Datos

Para la extracción de datos se consideró la exclusión de los artículos que, a pesar de emplear metodología de “Brain Imaging”, se centraban en conceptos más amplios que los circunscritos específicamente al miedo y las fobias a nivel de localizaciones cerebrales (ver Tabla 1). Para ello, se revisaron los títulos y resúmenes, verificándose los estudios en detalle y los artículos seleccionados según dichos criterios.

### Evaluación de la Calidad de los Estudios

Se excluyeron aquellos registros que no fuesen publicaciones académicas y que no incluyesen texto completo, antes del cribado, utilizando los filtros que ofrecía la propia plataforma de investigación EBSCOhost, y que permitían la automaticidad y una búsqueda sistematizada de datos.

## RESULTADOS

En el diagrama de flujo de la Figura 1 puede verse todo el proceso de identificación, cribado e inclusión de los artículos, así como los resultados arrojados por cada una de las bases de datos en el proceso de identificación, mostrando respectivamente cada una  $n=151$ ,  $n=134$ ,  $n=81$  y  $n=1$  registros, siendo la base de datos APA PsycArticles la que menos resultados presentó, obteniéndose en total 367 resultados, si se considera el estudio dentro de los últimos 10 años, entre 2013 y 2023 y si se eliminan las duplicaciones exactas que la propia herramienta de automatización de EBSCOhost señala ( $n=1$ ).

Por lo tanto, teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad citados en la Tabla 1, se identificaron 367 resultados inicialmente, se evaluaron 353 registros durante el cribado, se excluyeron 8 por centrarse en cuestiones que van más allá de las localizaciones cerebrales del miedo y de las fobias (ver Anexo 1) y se seleccionaron 30 para ser incluidos en esta revisión, los cuales se centran en las localizaciones cerebrales del miedo, la fobia o en una combinación de ambos.

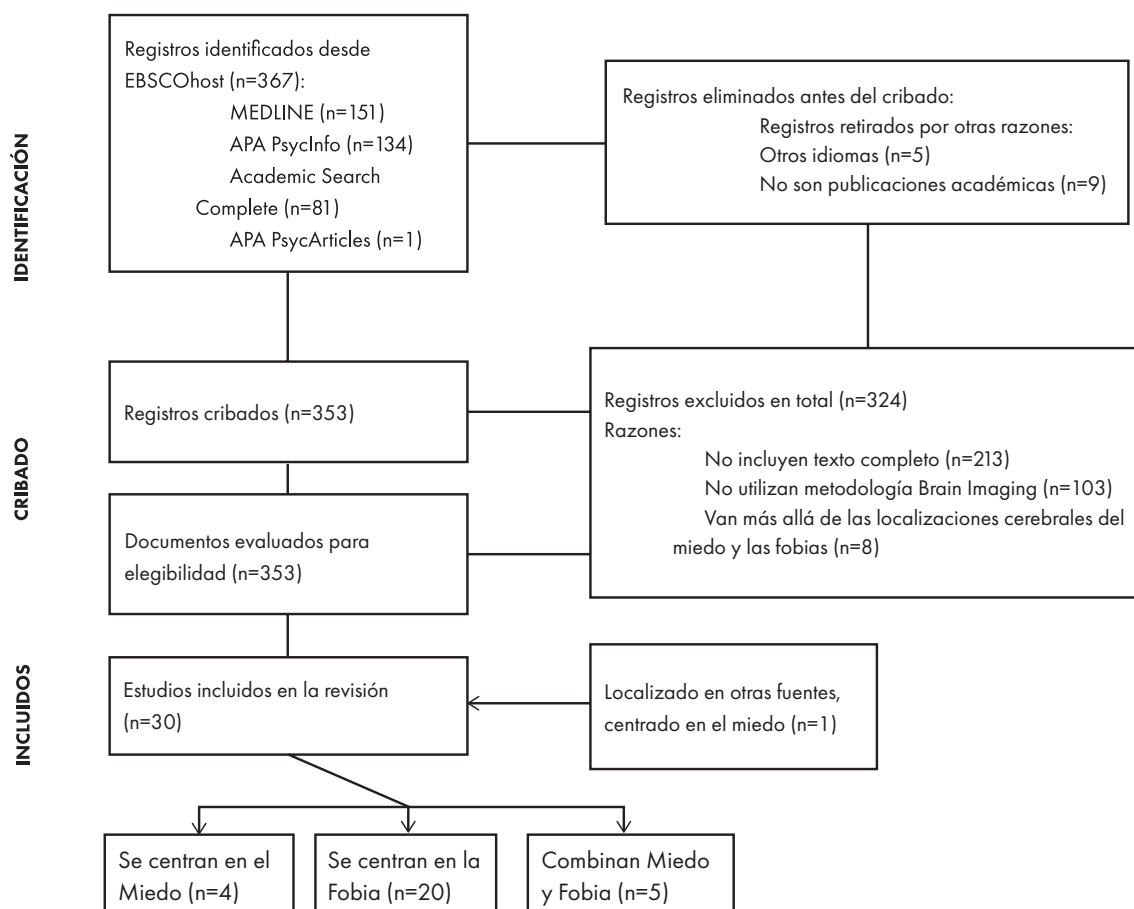
A continuación, las investigaciones evidencian qué localizaciones neurales aparecen en el miedo, en las fobias y en ambos, siendo las categorías encontradas tres: artículos que se centran sólo en la emoción del miedo (incluyendo uno localizado en otras fuentes,  $n=5$ ), los que se centran sólo en la fobia ( $n=20$ ) y los que combinan miedo y fobia ( $n=5$ ), organizados por categorías en las tablas 2, 3 y 4, respectivamente.

### Artículos seleccionados centrados en el miedo

En primer lugar, considerando los estudios que se centran en el miedo (ver Tabla 2), Zidda et al.<sup>14</sup> ha encontrado que, en el condicionamiento directo del miedo, la amígdala sería el centro para la asociación entre el estímulo condicionado (EC) y la información aversiva del evento que tiene lugar, que sería el estímulo incondicionado (EI).

Asimismo, Levine et al.<sup>15</sup> analizan los patrones de actividad neuronal, encontrando que la ínsula está involucrada en el condicionamiento del miedo, y específicamente, en la generalización del miedo participa el giro frontal superior. Igualmente, Cremers et al.<sup>16</sup> mencionan la existencia de conectividad funcional entre la corteza prefrontal y la amígdala.

Por otro lado, dado que en la investigación de Schienle et al.<sup>17</sup>, las imágenes relativas al estímulo aversivo en relación con las neutras provocaron una mayor activación de la corteza prefrontal dorsomedial en todas las condiciones, se enfatiza el papel de esta localización del cerebro para la asignación y la autorreferencia del significado afectivo, lo cual también señalan Abraham et al.<sup>18</sup> y Glassman et al.<sup>19</sup> en sus estudios sobre la fobia



**Figura 1.** Identificación de estudios a través de bases de datos y registros.

**Tabla 2.** Características Generales de los Artículos Seleccionados que se centran en el Miedo.

Localización neural implicada	Autores
Amígdala izquierda	-Taylor et al. <sup>20</sup> -Zidda et al. <sup>14</sup>
Ínsula	-Levine et al. <sup>15</sup>
Corteza prefrontal (y/o giro frontal superior y/o corteza sensoriomotora)	-Levine et al. <sup>15</sup> -Kroes et al. <sup>28</sup> -Schienle et al. <sup>17</sup> -Taylor et al. <sup>20</sup> -Zidda et al. <sup>14</sup>
Tálamo (y/o ganglios basales)	-Levine et al. <sup>15</sup> -Schienle et al. <sup>17</sup> -Taylor et al. <sup>20</sup>
Hipocampo	-Zidda et al. <sup>14</sup>
Corteza cingulada (anterior y/o posterior)	-Taylor et al. <sup>20</sup>
Núcleo del lecho de la estría terminal (BNST)	-Zidda et al. <sup>14</sup>
Giro postcentral	-Zidda et al. <sup>14</sup>

Se exponen en esta tabla únicamente las regiones implicadas encontradas en el miedo.

**Tabla 3.** Características Generales de los Artículos Seleccionados que se centran en la Fobia.

Localización neural implicada	Autores
Amígdala izquierda	-Killgore et al. <sup>22</sup> -Lueken et al. <sup>25</sup> -Abraham et al. <sup>18</sup> -Clauss et al. <sup>41</sup> -Burklund et al. <sup>29</sup> -Manber-Ball et al. <sup>23</sup> -Richey et al. <sup>26</sup> -Cremers et al. <sup>16</sup> -Klumpp et al. <sup>33</sup> -Clauss et al. <sup>31</sup> -Pejic et al. <sup>24</sup> -Weidt et al. <sup>30</sup> -Laeger et al. <sup>10</sup>
Amígdala derecha	-Bas-Hoogendam et al. <sup>21</sup> -Clauss et al. <sup>41</sup>
Ínsula	-Clauss et al. <sup>41</sup> -Clarkson et al. <sup>32</sup> -Manber-Ball et al. <sup>23</sup> -Klumpp et al. <sup>33</sup>
Corteza prefrontal (y/o giro frontal superior y/o corteza sensoriomotora)	-Killgore et al. <sup>22</sup> -Lueken et al. <sup>25</sup> -Aue et al. <sup>27</sup> -Glassman et al. <sup>19</sup> -Abraham et al. <sup>18</sup> -Burklund et al. <sup>29</sup> -Manber-Ball et al. <sup>23</sup> -Smith et al. <sup>34</sup> -Klumpp et al. <sup>33</sup> -Clauss et al. <sup>31</sup> -Pejic et al. <sup>24</sup> -Weidt et al. <sup>30</sup> -Laeger et al. <sup>10</sup> -Klumpp et al. <sup>33</sup>
Tálamo (y/o ganglios basales)	-Weidt et al. <sup>30</sup>
Hipocampo	-Lueken et al. <sup>25</sup> -Abraham et al. <sup>18</sup> -Smith et al. <sup>34</sup> -Bas-Hoogendam et al. <sup>21</sup> -Pejic et al. <sup>24</sup>
Corteza cingulada (anterior y/o posterior)	-Abraham et al. <sup>18</sup> -Clauss et al. <sup>31</sup> -Smith et al. <sup>34</sup> -Klumpp et al. <sup>35</sup> -Clauss et al. <sup>31</sup> -Weidt et al. <sup>30</sup> -Klumpp et al. <sup>33</sup>
Núcleo del lecho de la estría terminal (BNST)	-Clauss et al. <sup>31</sup>
Giro postcentral	-Clauss et al. <sup>31</sup>

Se exponen en esta tabla únicamente las regiones implicadas encontradas en la fobia.

**Tabla 4.** Características Generales de los Artículos Seleccionados que combinan Miedo y Fobia.

Localización neural implicada	Autores
Amígdala izquierda	-Loos et al. <sup>39</sup> -Münsterkötter et al. <sup>40</sup>
Ínsula	-Münsterkötter et al. <sup>40</sup> -Michalowski et al. <sup>37</sup> -Auday y Pérez-Edgar <sup>36</sup>
Corteza prefrontal (y/o giro frontal superior y/o corteza sensoriomotora)	-Loos et al. <sup>39</sup> -Wiemer et al. <sup>38</sup> -Michalowski et al. <sup>37</sup> -Auday y Pérez-Edgar <sup>36</sup>
Tálamo (y/o ganglios basales)	
Hipocampo	-Michalowski et al. <sup>37</sup>
Corteza cingulada (anterior y/o posterior)	-Münsterkötter et al. <sup>40</sup> -Michalowski et al. <sup>37</sup>
Núcleo del lecho de la estría terminal (BNST)	-Münsterkötter et al. <sup>40</sup>
Giro postcentral	
Se exponen las regiones implicadas encontradas en la fobia y el miedo conjuntamente.	

social, asociando una mayor actividad en esta región a la exposición a críticas autorreferenciales y a la atención centrada en uno mismo, respectivamente. Asimismo, los procesos neuronales del miedo al dolor que aparecen en tareas de imaginación de movimiento en pacientes con dolor crónico músculo esquelético, se asocian a varias de las estructuras involucradas en las fobias generales, tal y como indican Taylor et al.<sup>20</sup> en su artículo.

### Artículos seleccionados centrados en la fobia

En segundo lugar, considerando los estudios que se centran únicamente en las fobias (ver Tabla 3), Ban-Hoogendam et al.<sup>21</sup> demuestran que el hipocampo derecho está relacionado con la habituación a caras/estímulos neutrales, así como la amígdala derecha, y asocian la alteración de esta habituación con la fobia social. Por otro lado, la corteza prefrontal ventromedial aparece implicada en la investigación de Killgore et al.<sup>22</sup>, en la que se analizan fobias animales y se observa cómo disminuye la capacidad de respuesta de la corteza prefrontal ventromedial (vmPFC) mientras se procesan imágenes de caras afectivas enmascara-

das. Asimismo, una mayor activación de la vmPFC y una menor actividad de la amígdala y la ínsula se relacionan con un mayor aprendizaje de extinción del miedo en terapias de exposición, según Mamber-Ball et al.<sup>23</sup>. Igualmente, Pejic et al.<sup>24</sup> asocian la menor actividad de la amígdala y el hipocampo izquierdo al desaprendizaje del condicionamiento social aversivo.

Por otro lado, en la investigación de Lueken et al.<sup>25</sup>, la amígdala se activaba tanto con los estímulos fóbicos procesados de manera consciente como inconsciente. También, se encontraba una hiperactividad de la amígdala después de recibir información social negativa en personas con fobia social/trastorno de ansiedad social (TAS/SAD), según Richey<sup>26</sup>. Sin embargo, en el estudio de Killgore et al.<sup>22</sup>, la activación de la amígdala en el grupo de quienes padecían fobias hacia animales no lograba significación con respecto al grupo control.

Asimismo, en el estudio<sup>25</sup> se corrobora la existencia de diferentes tipos de actividad cerebral según los tipos de fobia que relaciona en su trabajo, que son la fobia a las serpientes y la fobia

dental (temor intenso e irracional a las enfermedades dentales). Para ello, en su investigación utilizó imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI), mediante las que se constató que la fobia a las serpientes se asociaba a la activación de áreas cerebrales como el hipocampo, el mesencéfalo y la amígdala, que se relacionan con comportamientos defensivos. Sin embargo, en los fóbicos dentales no se observó una activación mejorada de la corteza orbitofrontal lateral y no se encontraron diferencias en la activación cerebral con respecto a los participantes sanos del grupo de control, mientras que sí aparecían distinciones en quienes padecían fobia a las serpientes. De esta manera, demuestra que no todos los tipos de fobia presentan el mismo correlato neuronal. También, sostiene que estos circuitos ligados a la conducta defensiva se activarían según la proximidad de la amenaza y la intensidad percibida de la misma.

Igualmente, esta evaluación subjetiva, referida a la intensidad percibida, en los fóbicos estaría relacionada con un bajo umbral para la conducta defensiva, en comparación con los participantes sanos, según los hallazgos del estudio<sup>25</sup>. Además, el miedo irracional que parecen mostrar los fóbicos se relacionaría con las expectativas desmesuradas de amenaza de las fobias, que Aue et al.<sup>27</sup> asocian en su artículo con un menor nivel de activación de la corteza prefrontal lateral y visual/orbital. También, no descartan los análisis de investigaciones previas que relacionan los sistemas cerebrales que median el miedo con las respuestas de fobia. Además, algunos de estos sistemas que median el miedo también son partícipes en la regulación cognitiva del miedo subjetivo, según Kroes et al.<sup>28</sup>, regulación que puede verse afectada por una disfunción en la comunicación entre la amígdala y la corteza prefrontal lateral ventral derecha, tal y como menciona Burklund et al.<sup>29</sup>.

Asimismo, Weidt et al.<sup>30</sup> en su estudio, pretenden investigar las diferencias a nivel neurobiológico entre la fobia social y el TOC, concluyendo que estas diferencias son aún menos pronunciadas en el procesamiento de estímulos inespecíficos que específicos. Por lo tanto, la exposición a los estímulos inespecíficos se relacionaría con la

ambigüedad en la percepción de la amenaza, generando una hiperreactividad en el circuito del miedo (amígdala y corteza cingulada anterior/CCA). Igualmente, Clauss et al.<sup>31</sup> asocian las señales de incertidumbre en personas con fobia social a alteraciones en el núcleo del lecho de la estría terminal (BNST), así como a una menor conectividad amígdala-BNST y mayor conectividad de BNST-corteza prefrontal ventromedial y BNST-corteza cingulada posterior. Sin embargo, dicho estudio<sup>31</sup> relaciona la anticipación de estímulos aversivos en personas con temperamento inhibido predispuestas a la fobia social, con una mayor actividad de la corteza prefrontal y una conexión más negativa entre CCA y la amígdala bilateral. Asimismo, quienes presentaban una mejor regulación emocional y menos síntomas de fobia social tenían una mayor activación de la CCA y una conexión más positiva amígdala-CCA. También, la ínsula aparece involucrada durante la anticipación de una evaluación social impredecible en el estudio de Clarkson et al.<sup>32</sup>.

Por otro lado, Klumpp et al.<sup>33</sup> señalan que la carga perceptiva se asocia con actividad en la CCA, de manera que se activaría más en casos en los que la demanda perceptiva fuera muy alta en personas con fobia social o trastorno de ansiedad social generalizada, frente a personas sanas. Igualmente, Smith et al.<sup>34</sup> atribuyen la actividad en la CCA a errores en la interacción en fóbicos sociales, mientras que Abraham et al.<sup>18</sup> relacionan la activación del cíngulo posterior al miedo a la evaluación negativa en fóbicos sociales. Además, la hiperactividad de la CCA parece relacionarse con una menor conectividad con la corteza prefrontal dorsolateral, según Klumpp et al.<sup>33</sup>.

Asimismo, en un estudio previo realizado también por Klumpp et al.<sup>35</sup>, se indica un mejor pronóstico de la fobia social tratada con Terapia Cognitiva-Conductual (TCC), en el caso de mayor actividad previa al tratamiento de la CCA dorsal, la corteza prefrontal medial dorsal y de menor actividad en la amígdala. Sin embargo, Laeger et al.<sup>10</sup> asocian la mayor hipersensibilidad del sistema de detección de amenazas en la fobia social, con una menor conectividad entre la amígdala y la corteza prefrontal, lo cual también se asocia con una menor regulación emocional en el estudio de Burklund et al.<sup>29</sup>.

## Artículos seleccionados que combinan miedo y fobia

En tercer y último lugar, en cuanto a las localizaciones neuronales de los artículos que combinan miedo y fobia (ver Tabla 4), se presenta que un menor volumen de la ínsula en niños con inhibición conductual predispone al desarrollo de fobia social o trastorno de ansiedad social, así como un mayor volumen de la corteza prefrontal ventrolateral en esta población se asocia con un menor número de síntomas en el futuro, según Auday y Pérez-Edgar<sup>36</sup>. También, la ínsula y el hipocampo aumentan su actividad en personas con fobia a las arañas ante imágenes relacionadas, en el estudio de Michalowski et al.<sup>37</sup>.

Por otro lado, la corteza prefrontal dorsolateral izquierda aparece involucrada en las correlaciones ilusorias que generan quienes padecen fobia a las arañas, siendo la hiperactividad en esta región la que explicaría la sobreestimación de la relación entre las arañas y las consecuencias aversivas, según Wiemer et al.<sup>38</sup>. Sin embargo, Loos et al.<sup>39</sup> demuestra que cuando la carga cognitiva es alta en una tarea exigente que implica a la corteza prefrontal, parece reducirse tanto la actividad en la amígdala, como también el miedo fóbico percibido al exponerse al estímulo temido. Aun así, la región frontal se activa en individuos con fobia a la sangre/inyección ante imágenes relacionadas con la misma, según Michalowski et al.<sup>37</sup>.

Por otro lado, Münsterkötter et al.<sup>40</sup> exponen a personas con fobia a las arañas a condiciones de miedo fásico (previsto) y sostenido (imprevisto), mostrando que, frente a las personas sin fobia, los fóbicos presentan una mayor activación de la amígdala cuando el miedo es previsto, así como una mayor activación del BNST y de la CCA derecha cuando el miedo es imprevisto. Además, revela que la conectividad de BNST-amígdala presenta más fuerza en este tipo de población, mientras que en personas con fobia social dicha conectividad se revelaba menor ante señales de incertidumbre, según el artículo del 2019 de Clauss et al.<sup>31</sup>.

Por lo tanto, considerando los resultados previos, en el miedo y la fobia parecen estar implicadas

las mismas localizaciones cerebrales, lo cual se discute a continuación.

## DISCUSIÓN

En primer lugar, en cuanto a los hallazgos principales, se encuentra que en aquellos estudios<sup>18,25,27,28,30,31,32</sup> en los que son mencionados conceptos como la percepción de amenaza, la anticipación de estimulación aversiva y el miedo subjetivo y/o irracional, hacen alusión a la fobia, y están involucradas la corteza prefrontal, la ínsula, la amígdala, la corteza cingulada y el núcleo del lecho de la estría terminal. Sin embargo, las estructuras que parecen ser más consistentes y aglutinar al miedo y la fobia a lo largo de los artículos son, la corteza prefrontal y la amígdala, seguidas del tálamo en el miedo, y la corteza cingulada, el hipocampo y la ínsula en la fobia.

En cuanto a la corteza prefrontal, el miedo irracional en las fobias, se asocia en los estudios<sup>22,27</sup> a una menor activación de la misma, en su parte lateral y visual, así como a una disfunción en la conexión entre amígdala y corteza prefrontal lateral ventral derecha, en el estudio<sup>29</sup>. Ello es consistente con el buen pronóstico en la extinción del miedo fóbico cuando se activa la corteza prefrontal, en el artículo<sup>23</sup>. Sin embargo, es probable que este resultado dependa de qué zonas de la corteza prefrontal se activen, ya que la activación de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda parece estar involucrada en las correlaciones ilusorias generadas en las fobias, según el artículo<sup>40</sup>, por lo que en este caso dicha activación de la corteza prefrontal no sería indicativa de un buen pronóstico o una disminución del miedo fóbico. Asimismo, la activación de la corteza prefrontal dorsomedial también se asocia a una exposición a estimulación aversiva, en los estudios<sup>17,18,19</sup>.

Por otro lado, en cuanto a la amígdala, una reducción de su actividad, en los estudios<sup>23,24</sup>, también parece asociarse a un mejor pronóstico, siendo este resultado consistente con la hiperreactividad de la amígdala que aparece ante estimulación aversiva en los estudios<sup>25,26,40</sup>. Aun así, parece ser la amígdala izquierda la que aparece

mayoritariamente involucrada en el miedo y la fobia, incluso más que la derecha.

Por tanto, la aparición de varias estructuras implicadas dentro de una misma región, así como las conexiones establecidas entre distintas localizaciones cerebrales, hacen alusión a las características y a la diversificación de los estudios revisados.

Igualmente, entre las limitaciones del presente trabajo cabría considerar la inclusión de una menor cantidad de artículos, pero se tuvieron que desechar aquellos registros que no incluían texto completo y que presentaban dificultades en su acceso.

Asimismo, esta revisión en general, podría constituir una base para futuras investigaciones que busquen hallar las diferencias entre ambos conceptos, miedo y fobia. También, podría justificarse la relevancia de su distinción con el fin de prevenir la transición del miedo a fobias en intervenciones eficaces.

Por esta razón, se requiere una mayor investigación, y se sugiere de cara a estudios futuros, considerar la necesidad de incluir más criterios,

como el tipo de muestra utilizada en los estudios (por ejemplo, personas con patologías frente a sanas), además de los distintos tipos de fobia existentes y su gravedad. Asimismo, ampliar el número de años en la búsqueda de datos con el fin de extraer una mayor cantidad de registros que otorguen un conocimiento más completo acerca de las diferentes partes e interconexiones de las estructuras cerebrales que constituyen el correlato cerebral del miedo y las fobias.

En cuanto al debate sobre la evidencia de la activación de localizaciones cerebrales comunes en el miedo y la fobia, esta revisión sustenta que parecen estar implicadas las mismas regiones neurales. Por otro lado, es interesante la mención del concepto “miedo fóbico” en algunos de los estudios, debido a que éste por sí solo podría abarcar los correlatos cerebrales implicados en ambas concepciones, tanto del miedo como de la fobia. Asimismo, al facilitar la definición y caracterización del miedo y la fobia a nivel de localización cerebral, este trabajo puede constituir un apoyo para clarificar más aún cuál es la delgada línea que distingue al miedo de la fobia.

## REFERENCIAS

1. Delgado-Reyes, AC. y Sánchez-López, JV. MIEDO, FOBIAS Y SUS TRATAMIENTOS. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala*. 2019;22(2):798–833. Disponible en: <https://www.iztacala.unam.mx/carreras/psicologia/psiclin/>
2. Organización Mundial de la Salud. *La pandemia de COVID-19 desencadena un aumento del 25 % en la prevalencia de la ansiedad y la depresión en todo el mundo* [Internet]. [Consultado 2 marzo 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>
3. Ramos-Díaz, N. y Fernández-Berrocal, P. *Corazones inteligentes*. Barcelona: Editorial Kairós SA; 2002.
4. Peredo Videá, R. Los miedos infantiles y su relación con la manifestación de indicadores de depresión y ansiedad en niños de edad escolar. *Revista de Investigación Psicológica*. [Internet] 2009;(5):27-49. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2223-30322009000100004&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2223-30322009000100004&lng=es&tlng=es)
5. Marén, S. Neurobiología del condicionamiento del miedo pavloviano. *Revisión anual de neurociencia*. 2001;24(1):897–931.
6. LeDoux, J.E. y Pino, D.S. Uso de la neurociencia para ayudar a comprender el miedo y la ansiedad: un marco de dos sistemas. *The American Journal of Psychiatry*. 2026;173(11):1083–1093.
7. Knight, DC, Nguyen, HT y Bandettini, PA. El papel de la amígdala humana en la producción de respuestas de miedo condicionadas. *NeuroImagen*. 2005;26(4):1193–1200.
8. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. 5ª. ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2013.

9. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Fobias. [Internet]. [Consultado 9 junio 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/phobias.html#:~:text=Una%20fobia%20es%20un%20tipo,el%20temor%20a%20las%20alturas>
10. Laeger I, Dobel C, Radenz B, et al. Of 'disgrace' and 'pain': Corticolimbic interaction patterns for disorder-relevant and emotional words in social phobia. *PLoS ONE* [internet] 2014;9(11). Available from: <http://search.ebscohost.com.accedys2.bbt.ull.es/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=2015-31654-001&lang=es&site=ehost-live>
11. Tortella-Feliu, M. y Fullana Rivas. M. A. Una revisión de los estudios retrospectivos sobre el origen de las fobias específicas. *Psicología Conductual* [internet] 1998;6(3):555-580. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/266609140\\_Una\\_revisión\\_de\\_los\\_estudios\\_retrospectivos\\_sobre\\_el\\_origen\\_de\\_las\\_fobias\\_especificas](https://www.researchgate.net/publication/266609140_Una_revisión_de_los_estudios_retrospectivos_sobre_el_origen_de_las_fobias_especificas)
12. Olivares Rodríguez, J., Caballo, V.E., García-López, L.J., Rosa Alcázar, A.I. y López Gollonet, C. (2003). Una revisión de los estudios epidemiológicos sobre fobia social en población infantil, adolescente y adulta. *Psicología Conductual* [internet] 2003;11(3):405-427. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/259487457>
13. Dzul, E. y Uscanga-Uscanga, I. de J. *EL CEREBRO EN EL TIEMPO (Recorrido de la neurociencia)* [Internet] [Consultado 6 julio 2023]; Disponible en: <https://www.uv.mx/cienciauv/blog/cerebroeneltiemponeurociencia/>
14. Zidda, F., Andoh, J., Pohlack, S., Winkelmann, T., Dinu-Biringer, R., Cavalli, J., Ruttorf, M., Nees, F., & Flor, H. Default mode network connectivity of fear- and anxiety-related cue and context conditioning. *NeuroImage* [internet] 2018;165:190-199. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.10.024>
15. Levine SM, Kumpf M, Rupperecht R, Schwarzbach JV. Supracategorical fear information revealed by aversively conditioning multiple categories. *Cognitive Neuroscience*. 2021;12(1):28–39.
16. Cremers HR, Veer IM, Spinhoven P, et al. Altered cortical-amygdala coupling in social anxiety disorder during the anticipation of giving a public speech. *Psychological Medicine*. 2015;45(7):1521–1529.
17. Schienle A, Wabnegger A, Schoengassner F, Scharmüller W. Neuronal correlates of three attentional strategies during affective picture processing: An fMRI study. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*. 2014;14(4):1320–1326.
18. Abraham A, Kaufmann C, Redlich R, et al. Self-referential and anxiety-relevant information processing in subclinical social anxiety: An fMRI study. *Brain Imaging and Behavior*. 2013;7(1):35–48.
19. Glassman LH, Kuster AT, Shaw JA, et al. The relationship between dorsolateral prefrontal activation and speech performance-based social anxiety using functional near infrared spectroscopy. *Brain Imaging and Behavior*. 2017;11(3):797–807.
20. Taylor AM, Harris AD, Varnava A, et al. A functional magnetic resonance imaging study to investigate the utility of a picture imagination task in investigating neural responses in patients with chronic musculoskeletal pain to daily physical activity photographs. *PLoS ONE* [internet] 2015;10(10). Available from: <http://search.ebscohost.com.accedys2.bbt.ull.es/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=2016-07128-001&lang=es&site=ehost-live>
21. Bas-Hoogendam JM, Steenbergen H van, Blackford JU, Tissier RLM, Wee NJA van der, Westenberg PM. Impaired neural habituation to neutral faces in families genetically enriched for social anxiety disorder. *Depression and Anxiety*. 2019;36(12):1143–1153.
22. Killgore WDS, Britton JC, Schwab ZJ, et al. Cortico-limbic responses to masked affective faces across PTSD, panic disorder, and specific phobia. *Depression and Anxiety*. 2014;31(2):150–159.
23. Ball TM, Knapp SE, Paulus MP, Stein MB. Brain activation during fear extinction predicts exposure success. *Depression and Anxiety*. 2017;34(3):257–266.
24. Pejic T, Hermann A, Vaitil D, Stark R. Social anxiety modulates amygdala activation during social conditioning. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2013;8(3):267–276.

25. Lueken U, Hilbert K, Stolyar V, Maslowski NI, Beesdo-Baum K, Wittchen H-U. Neural substrates of defensive reactivity in two subtypes of specific phobia. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2014;9(11):1668–1675.
26. Richey JA, Ghane M, Valdespino A, et al. Spatiotemporal dissociation of brain activity underlying threat and reward in social anxiety disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2017;12(1):81–94.
27. Aue T, Hoeppli M-E, Piguet C, Hofstetter C, Rieger SW, Vuilleumier P. Brain systems underlying encounter expectancy bias in spider phobia. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*. 2015;15(2):335–348.
28. Kroes MCW, Dunsmoor JE, Hakimi M, Oosterwaal S, Meager MR, Phelps EA. Patients with dorsolateral prefrontal cortex lesions are capable of discriminatory threat learning but appear impaired in cognitive regulation of subjective fear. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2019;14(6):601–612.
29. Burklund LJ, Craske MG, Taylor SE, Lieberman MD. Altered emotion regulation capacity in social phobia as a function of comorbidity. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2015;10(2):199–208.
30. Weidt S, Lutz J, Rufer M, et al. Common and differential alterations of general emotion processing in obsessive-compulsive and social anxiety disorder. *Psychological Medicine*. 2016;46(7):1427–1436.
31. Clauss, J. A., Avery, S. N., Benningfield, M. M., & Blackford, J. U. Social anxiety is associated with BNST response to unpredictability. *Depression and Anxiety*. 2019;36(8):666–675.
32. Clarkson T, Eaton NR, Nelson EE, et al. Early childhood social reticence and neural response to peers in preadolescence predict social anxiety symptoms in midadolescence. *Depression and Anxiety*. 2019;36(8):676–689.
33. Klumpp H, Fitzgerald DA, Piejko K, Roberts J, Kennedy AE, Phan KL. Prefrontal control and predictors of cognitive behavioral therapy response in social anxiety disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2016;11(4):630–640.
34. Smith AR, Kircanski K, Brotman MA, et al. Advancing clinical neuroscience through enhanced tools: Pediatric social anxiety as an example. *Depression and Anxiety*. 2019;36(8):701–711.
35. Klumpp H, Fitzgerald DA, Angstadt M, Post D, Phan KL. Neural response during attentional control and emotion processing predicts improvement after cognitive behavioral therapy in generalized social anxiety disorder. *Psychological Medicine*. 2014;44(14):3109–3121.
36. Auday ES, Pérez-Edgar KE. Limbic and prefrontal neural volume modulate social anxiety in children at temperamental risk. *Depression and Anxiety*. 2019;36(8):690–700.
37. Michałowski JM, Matuszewski J, Drożdźiel D, et al. Neural response patterns in spider, blood-injection-injury and social fearful individuals: New insights from a simultaneous EEG/ECG–fMRI study. *Brain Imaging and Behavior*. 2017;11(3):829–845.
38. Wiemer J, Schulz SM, Reicherts P, Glotzbach-Schoon E, Andreatta M, Pauli P. Brain activity associated with illusory correlations in animal phobia. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2015;10(7):969–977.
39. Loos E, Schickanz N, Fastenrath M, et al. Reducing amygdala activity and phobic fear through cognitive top-down regulation. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2020;32(6):1117–1129.
40. Münsterkötter AL, Notzon S, Redlich R, et al. Spider or no spider? Neural correlates of sustained and phasic fear in spider phobia. *Depression and Anxiety*. 2015;32(9):656–663.
41. Clauss JA, Avery SN, VanDerKlok RM, et al. Neurocircuitry underlying risk and resilience to social anxiety disorder. *Depression and Anxiety*. 2014;31(10):822–833.

# Revisión y actualización del trastorno de aprendizaje no verbal (TANV) / trastorno del desarrollo visoespacial

David González Muñoz<sup>1</sup>

## RESUMEN

*El Trastorno de Aprendizaje No Verbal (TANV) ha captado creciente atención debido a su impacto en la población infantojuvenil, llevando a un aumento de investigaciones especializadas. Este artículo revisa la evolución histórica del TANV, discutiendo modelos explicativos destacados, como el de Rourke en 1989, y analiza los criterios diagnósticos utilizados tradicionalmente, junto con propuestas recientes para su inclusión en el DSM. Se describen las bases neurológicas implicadas en el procesamiento visoespacial y se examinan las comorbilidades del TANV, que incluyen dificultades motoras, cognición social y funciones ejecutivas. Además, se abordan las repercusiones académicas, sociales y emocionales del TANV. Con una revisión de la literatura actual, se propone una actualización en la conceptualización del TANV, sugiriendo la necesidad de investigaciones futuras para facilitar su diagnóstico y tratamiento. El artículo concluye con la prevalencia y las tendencias evolutivas del TANV, enfatizando su reconocimiento en contextos clínicos y educativos.*

### Palabras clave:

TANV (Trastorno de Aprendizaje No Verbal), TDV (Trastorno del Desarrollo Visoespacial), revisión narrativa, comorbilidad.

### DIRECCIÓN COMPLETA:

Avda. de Canillejas a Vicálvaro,  
82. 28022. Madrid  
Correo electrónico:  
dgonzalez1@educa.madrid.org

<sup>1</sup> Consejería de Educación, Ciencia y Universidades. Comunidad de Madrid.

## INTRODUCCIÓN

El interés por Trastorno de Aprendizaje No Verbal/ Trastorno del Desarrollo Visoespacial el TANV / TDV (en adelante TANV, para facilitar la lectura) se ha incrementado de manera notable en los últimos años y se traduce en mayor número de investigaciones, publicaciones y actividades de formación. El mayor conocimiento del TANV entre los profesionales ha conllevado, a su vez, un mayor número de diagnósticos en población infantojuvenil y una importante repercusión en diversos ámbitos.

Entre otros, se pueden destacar el Nonverbal Learning Disabilities Project, ([www.nvld.org](http://www.nvld.org)) una institución creada por la madre de una chica con TANV que trabaja en la investigación, difusión social e inclusión del TANV en la clasificación DSM, en colaboración con el Departamento de Psiquiatría Infantil y Adolescente de la Universidad de Columbia. También en EEUU, la Universidad de Yeshiva ([www.yu.edu](http://www.yu.edu)) ha abierto en 2023 una clínica especializada en la evaluación y tratamiento del TANV y ha incluido el TANV en sus programas de master y doctorado. En España, la Asociación TANV, creada en 2017, ha organizado tres congresos, ofrece asesoramiento a las familias y realiza diversas actividades de formación y difusión entre profesionales y medios de comunicación. Igualmente, diversas universidades e instituciones han incluido el TANV en sus programas de formación de postgrado. En el ámbito educativo, a modo de ejemplo, la legislación de la Región de Murcia incluye desde 2019 protocolos de actuación para facilitar la identificación y respuesta educativa a los alumnos con TANV.

El aumento de la investigación y del interés por este trastorno conlleva la necesidad de que los profesionales de la neuropsicología, neuropediatría, psicología clínica y educativa tengan un conocimiento actualizado. Con este objetivo, el artículo incluye un recorrido histórico que recoge las diversas categorías utilizadas en la literatura y describe el modelo explicativo del TANV realizado por Rourke en 1989 [1]. Posteriormente, se exponen y analizan los criterios diagnósticos tradicionalmente utilizados y se recogen las propuestas más recientes, entre ellas la realizada por el NVLD Project para la inclusión del Trastorno del Desarrollo Visoespacial en el DSM. A continuación, se describen las bases neurológicas del procesamiento visoespacial y la comorbilidad del TANV (déficit visoespacial) con dificultades en la motricidad, cognición social, funciones ejecutivas, aprendizajes instrumentales y funcionamiento emocional. Para finalizar, se hace referencia a la prevalencia y evolución del TANV y se recogen algunas recomendaciones para la evaluación.

## BREVE RECORRIDO HISTÓRICO

Desde la década de los sesenta del siglo XX, diversos autores y grupos de investigación han utilizado diferentes categorías para describir a los niños que, en mayor o menor medida, presentaban las características principales de lo que actualmente entendemos por TANV: dificultades visoespaciales/visoconstructivas, motoras, en la cognición social y funciones ejecutivas, así como dificultades en el aprendizaje y desajustes socioemocionales. En la revisión realizada por Palombo [2] se mencionan las diferentes denominaciones propuestas en EEUU (tabla 1).

**Tabla 1.** Categorías utilizadas en EEUU para describir a la población con dificultades “no verbales” [2].

DENOMINACIÓN	AUTORES	FECHA
Trastorno de la Percepción social	Johnson y Myklebust	1967
Hemi- síndrome izquierdo	Denckla	1978
Dificultad en el desarrollo del hemisferio derecho	Weintraub y Mesulam	1982
Dificultad de aprendizaje socioemocional	Denckla y Voeller	1986
Síndrome de déficit en el hemisferio derecho	Voeller	1986
Síndrome del hemisferio derecho	Semrud-Clikeman y Hynd	1990
Trastorno de la cognición espacial	Pennington	1991
Trastorno del procesamiento socioemocional	Manoach, Sandson y Weintraub	1995
Síndrome de desarrollo del hemisferio derecho	Gross-Taur, Shaley, Manor y Amir	1995

Además de estas propuestas realizadas en EEUU, en Europa se pueden destacar las dos aportaciones siguientes:

- **DAMP** (Déficit de Atención, Motricidad y Percepción): es una categoría utilizada principalmente en los países escandinavos para describir a los niños que presentan dificultades atencionales, motoras y en la percepción visual. De manera comórbida, pueden presentar características del TEA, así como trastornos emocionales y de conducta [3].
- **TAP** (Trastorno de Aprendizaje Procedimental): es una categoría diagnóstica cuyas dificultades más relevantes son: Trastorno del Desarrollo de la Coordinación, TDAH, dificultad en las praxias constructivas, dificultades de aprendizaje de la lectura y/o cálculo, dificultades en las relaciones sociales y discrepancia entre las habilidades intelectuales verbales y perceptivo-manipulativas [4].

De todas las denominaciones recogidas anteriormente para describir a la población con dificultad en los dominios no verbales, la categoría TANV ha sido la que ha gozado de una mayor difusión en la bibliografía y en la práctica clínica en las últimas décadas, tanto en EEUU como en Europa.

## MODELO DEL TANV DE ROURKE

### Antecedentes

Desde los años 70, Rourke y su equipo realizaron diversos estudios con niños con dificultades de aprendizaje que sirvieron de punto de partida para la posterior publicación del modelo del TANV en 1989.

En estas investigaciones relacionaron el tipo de dificultad y el perfil cognitivo obtenido en la escala de inteligencia WISC y distinguieron dos subtipos de dificultades de aprendizaje: “verbales” (CI verbal inferior a CI manipulativo) y “no verbales” (CI verbal superior a CI Manipulativo). Algunas de las conclusiones más significativas de los estudios realizados son las siguientes:

Los niños con dificultades de aprendizaje “no verbales” presentan un patrón de dificultades similar al de los adultos con lesión del hemisferio derecho [5].

Las dificultades de aprendizaje “verbales” se relacionan con una disfunción del hemisferio izquierdo y afectan a la lectoescritura y matemáticas. Las dificultades de aprendizaje “no verbales” se relacionan con una disfunción del hemisferio derecho y afectan al aprendizaje de las matemáticas [6].

Modelo “Derecho- Izquierdo” [7] en el que se describen algunas características funcionales de cada hemisferio cerebral relacionadas con el aprendizaje; por ejemplo, la progresión del hemisferio derecho (procesamiento global) al hemisferio izquierdo (procesamiento analítico) durante el desarrollo.

Los niños con dificultades de aprendizaje “no verbales” tienen problemas emocionales con mayor frecuencia que los niños del grupo de dificultades de aprendizaje “verbales” [8].

Estos estudios con niños con dificultades de aprendizaje y de funcionamiento diferencial de los dos hemisferios cerebrales sirvieron de base para la descripción original del TANV en 1989.

### Modelo del TANV de Byron P. Rourke

La descripción del TANV realizada por Rourke en 1989 se basa en modelos de neurodesarrollo y constructivismo que defienden que el desarrollo de estructuras cerebrales tempranas, responsables de funciones primarias, determina el adecuado o inadecuado desarrollo posterior de las estructuras cerebrales responsables de funciones más complejas [9].

Rourke describe en su modelo los puntos fuertes y débiles de los niños con TANV, así como las repercusiones en el funcionamiento académico, socioemocional y adaptativo (Tabla 2).

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS TRADICIONALES DEL TANV

En la publicación original del modelo del TANV en 1989, Rourke estableció los siguientes criterios diagnósticos [1]:

- Déficit bilateral en la percepción táctil y en la coordinación motora, más evidentes en el hemicuerpo izquierdo.

**Tabla 2.** Características del TANV según el modelo de Rourke [1].

PUNTOS FUERTES	PUNTOS DÉBILES
<b>Primarios</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>. Destrezas motores simples.</li> <li>. Percepción auditiva.</li> <li>. Información rutinaria.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Percepción táctil.</li> <li>. Percepción visual.</li> <li>. Psicomotricidad compleja.</li> <li>. Información novedosa.</li> </ul>
<b>Secundarios</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>. Atención selectiva y sostenida auditiva.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Atención visual y táctil.</li> <li>. Conducta exploratoria.</li> </ul>
<b>Terciarios</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>. Lenguaje formal.</li> <li>. Memoria verbal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Pragmática.</li> </ul>
<b>Funcionamiento académico</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>. Mecánica lectora.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Grafomotricidad.</li> <li>. Comprensión lectora.</li> <li>. Cálculo matemático.</li> <li>. Resolución de problemas y conceptos complejos.</li> </ul>
<b>Funcionamiento socioemocional y adaptativo</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Dificultad de adaptación a situaciones novedosas y complejas.</li> <li>. Déficit en la percepción social y habilidades sociales. Riesgo de aislamiento social.</li> <li>. Riesgo de desajuste emocional: posibles problemas de conducta en los primeros años; posteriormente, riesgo de problemas internalizantes (ansiedad, depresión, etc.).</li> <li>. Tendencia a la hipoactividad en la adolescencia.</li> </ul>

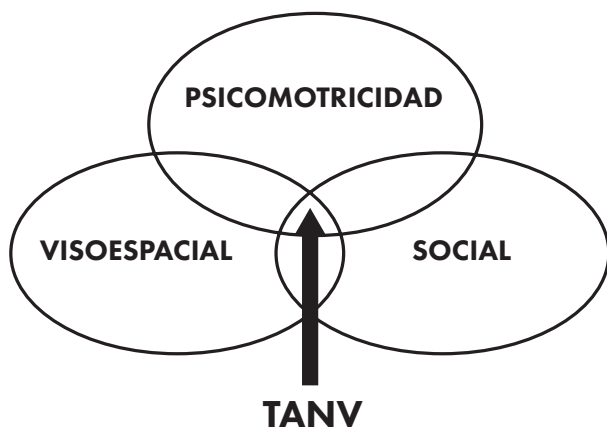
- Dificultad en la organización visoespacial.
- Dificultad en el manejo de información en situaciones novedosas.
- Dificultad en la percepción del sentido del tiempo.
- Déficit en la resolución de problemas no verbales y en la formación de conceptos.
- Déficit en la mecánica aritmética.
- Déficits en la percepción, juicio e interacción social que aumentan el riesgo de psicopatología internalizante.
- Buen desarrollo de habilidades verbales automatizadas, pero tendencia a la verborrea.

En los estudios y publicaciones realizados posteriormente, los criterios diagnósticos utilizados en la conformación de las muestras y en el uso clínico han sido dispares. Solodow et al [11] analizaron los criterios que diferentes grupos de profesionales (psicólogos educativos, psicólogos clínicos y neuropsicólogos) estaban utilizando

en el diagnóstico del TANV. Los indicadores que se consideraban más relevantes, con algunas diferencias entre los grupos profesionales, eran los siguientes:

- CI verbal superior a CI no verbal.
- Dificultades visoperceptivas y visoespaciales.
- Déficit en la memoria visual.
- Escasas destrezas de resolución de problemas.
- Déficit en el razonamiento no verbal.
- Dificultad en la identificación de características relevantes.
- Déficit en motricidad gruesa, grafomotricidad y escritura manual.
- Dificultad en los conceptos matemáticos y cálculo.

En la práctica clínica, el diagnóstico del TANV se ha realizado principalmente cuando existe una discrepancia significativa en el funcionamiento cognitivo (generalmente un índice/escala verbal superior al perceptivo/visoespacial en las escalas



**Figura 1.** Dominios deficitarios en el diagnóstico tradicional del TANV

de inteligencia Wechsler), junto a dificultades en tres dominios: visoespacial, motor y social [12 y 13]. No obstante, no se han utilizado criterios diagnósticos comunes y bien definidos.

El interés por establecer unos criterios diagnósticos comunes basados en la investigación y compartidos por investigadores y clínicos es fundamental porque se podrían comparar los resultados de los estudios, definir las características y patrones evolutivos y, por otra parte, se evitaría que los sujetos con TANV reciban otros diagnósticos erróneos [14]. Este interés está en la base de las propuestas que se exponen a continuación.

**Tabla 3.** Propuesta de criterios diagnósticos de Cornoldi, Mammarella y Fine [15]

**Criterio A.** Déficit persistente en una o más medidas de inteligencia no verbal o razonamiento (Ej. razonamiento perceptivo, inteligencia visoespacial) en presencia de una inteligencia verbal igual o superior a la media.

**Criterio B.** Limitaciones significativas, actuales o emergentes en la historia del niño, en el procesamiento de información visoespacial, que se manifiestan en al menos dos de las siguientes:

- Dificultades en la percepción organizada de formas (Ej. dificultad en el análisis y reconocimiento de gestalts).
- Dificultades en la reproducción de dibujos simples por copia o memoria (Ej. dificultades severas en la copia de figuras geométricas simples o figuras complejas en tareas visoconstructivas).
- Dificultades el recuerdo y manipulación temporal de información visoespacial (Ej. bajas puntuaciones en pruebas de memoria acorto plazo o de memoria de trabajo visoespacial).

**Criterio C.** Presencia de limitaciones clínicas o psicométricas en al menos una de las siguientes áreas, actualmente o en la historia:

- Alteraciones motoras finas, incluyendo praxias y/o ejecución (Ej. uso de las manos para dibujar o escribir, usar cremalleras, abrocharse botones, atarse los cordones al vestirse).
- Pobre rendimiento académico en actividades que incluyen habilidades espaciales, matemáticas u otras, en presencia de un rendimiento igual o superior a la media en decodificación lectora (Ej. dificultad en la escritura de números, errores visoespaciales en cálculos escritos tales como confusión de columnas, llevadas, dificultades con números en espejo, geometría, comprensión de relaciones y descripciones espaciales, interpretación de tablas y gráficos).
- Dificultades en las interacciones sociales (Ej. verborrea, dificultades en la comprensión de la comunicación no verbal, interpretación de expresiones faciales).

**Criterio D.** Varios síntomas estaban presentes antes de los 7 años, aunque pueden no haber llegado a manifestarse completamente hasta que las demandas académicas exceden las capacidades del sujeto, o estaban enmascaradas por buenas estrategias verbales.

**Criterio E.** Hay evidencia de que los síntomas interfieren o reducen la calidad del funcionamiento académico, laboral o social.

**Criterio F.** Estas alteraciones no se explican mejor por la presencia de un Trastorno del Espectro del Autismo (TEA) o de un Trastorno del Desarrollo de la Coordinación (TDC).

El diagnóstico de TANV se puede emitir en presencia de síntomas "blandos" de TEA o TDC, pero si los criterios para estos trastornos se cumplen, el diagnóstico de TANV no puede aplicarse.

Igualmente, si el perfil de TANV parece una consecuencia de una condición de discapacidad intelectual, dificultades sensoriales, condiciones genéticas y/o neurológicas, el diagnóstico de TANV no se aplica.

Sin embargo, en todos estos casos, el diagnóstico mencionará el hecho que el sujeto presenta síntomas consistentes con un perfil de TANV.

## PROPUESTAS RECIENTES DE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

### Cornoldi, Mammarella y Fine (2016)

Estos autores, tras revisar las principales investigaciones sobre el TANV, hicieron una propuesta de criterios diagnósticos de inclusión y exclusión que pretende ser un punto de partida hacia el consenso entre investigadores (Tabla 3).

### NVLD Project

El NVLD Project (Non Verbal Learning Disability Project / Proyecto TANV) tiene su sede en Nueva York y tiene como objetivos crear conciencia y generar apoyos para las personas con TANV. A largo plazo, persigue la inclusión del TANV en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM).

Desde 2017, el Proyecto NVLD ha patrocinado reuniones de expertos en las cuales se ha acordado un cambio en la denominación del trastorno (de TANV a Trastorno del Desarrollo Visual- Espacial) y se ha elaborado una propuesta de criterios diagnósticos, en una línea similar a la formulación conductual habitual del DSM (Tabla 4).

En 2022, Prudence Fisher, Amy Margolis y Amie Wolf (investigadoras del Centro Médico Irving de la Universidad de Columbia) junto a Mark Riddle (profesor de la Universidad Johns Hopkins y presidente del Consejo Científico del Proyecto NVLD) presentaron una propuesta formal al comité directivo del DSM para incluir el Trastorno del Desarrollo Visual-espacial (TDV) en futuras versiones del sistema de diagnóstico DSM. La valoración inicial fue muy favorable, si bien se deben realizar más estudios de investigación, aplicando los criterios diagnósticos recogidos anteriormente en la práctica clínica [17].

## BASES Y HALLAZGOS NEUROLÓGICOS DEL PROCESAMIENTO VISOESPACIAL

En este apartado se realiza una breve descripción de las bases neurales del procesamiento visoespacial y, posteriormente, los hallazgos neurológicos relacionados con el TANV.

El procesamiento visoespacial, déficit nuclear del TANV, abarca un amplio conjunto de habilidades entre las que se incluyen habilidades de percepción visual (Ej. discriminación figura- fondo, constancia de la forma, etc.), visoconstructivas, orientación espacial, memoria, rotación mental, habilidades visomotoras, etc. que, además, están muy relacionadas con otras habilidades atencionales, ejecutivas y de control motor.

Una de las hipótesis explicativas de las dificultades visoespaciales es la llamada “vulnerabilidad de la vía dorsal”. Desde el punto de vista anatómico y funcional, a partir del procesamiento visual en la corteza occipital se diferencian dos grandes vías:

- Vía ventral (vía del “QUÉ” / “QUIÉN”): conecta la corteza visual con el lóbulo temporal y permite el reconocimiento y categorización de objetos, caras, letras, palabras y símbolos.
- Vía dorsal (vía del “DÓNDE” / “CÓMO”): conecta la corteza visual con la corteza parietal inferior y es la responsable de la localización visual de los estímulos, del control visual y guía de la acción.

Esta vía dorsal se despliega a su vez en otras tres vías funcionales [18]:

- Parietal- premotora: relacionada con funciones motrices, movimientos oculares y tareas visomotoras.
- Parietal- prefrontal: encargada principalmente del control de los movimientos oculares, atención y memoria de trabajo visoespacial.
- Parietal- temporal- medial: implicada en los desplazamientos espaciales y en la memoria espacial.

Aunque las dos grandes vías ventral y dorsal se pueden dissociar, como ocurre en el Síndrome de Williams, existen muchas conexiones estructurales y funcionales entre ellas. Igualmente, estos sistemas visuales están relacionados con otros sistemas atencionales y ejecutivos.

Desde hace varias décadas, se ha considerado que el hemisferio cerebral derecho está altamente especializado en el procesamiento visoespacial.

**Tabla 4.** Propuesta de criterios diagnósticos del consorcio patrocinado por el NVLD Project [16]

**Criterio A.** Déficit persistentes en el procesamiento e integración de información espacial en presencia de un desarrollo adecuado de habilidades de comunicación verbal. Los déficits impactan negativamente en las actividades sociales y académicas / ocupacionales, y se manifiestan en al menos 4 de las siguientes áreas, actualmente o en la historia (los ejemplos son ilustrativos, no exhaustivos):

- Conciencia espacial (por ejemplo, la conciencia del propio cuerpo en el espacio o en el espacio personal de otros, la orientación hacia nuevos entornos).
- Construcción visoespacial (por ejemplo, copiar material presentado visualmente; planificación, orientación u organización de estímulos visoespaciales, dibujar, ensamblar objetos).
- Memoria visoespacial (por ejemplo, recordar patrones y diseños, recordar el diseño de entornos, mantener información espacial en la mente mientras simultáneamente se actúa sobre esa información).
- Escaneo/seguimiento visoespacial (por ejemplo, encontrar información en una página/póster, pantalla, etc. cuando hay muchas imágenes o texto que distraen; ubicar cosas en presencia de desorden, maniobrar en lugares o situaciones donde otras personas o cosas se mueven rápidamente y en diferentes direcciones).
- Estimación espacial (por ejemplo, juzgar la distancia, la cantidad o el tiempo, usar adecuadamente el espacio en una página, estimar el tiempo suficiente para cruzar una calle cuando viene tráfico).
- Pensamiento tridimensional (por ejemplo, imaginar cómo se verán las cosas cuando se roten, encontrar rutas, seguir instrucciones para llegar a una ubicación).
- Interpretación de información presentada gráficamente (por ejemplo, diagramas, mapas, figuras, gráficos, relojes analógicos).

**Criterio B.** Los déficits visuales-espaciales estuvieron presentes en el período de desarrollo temprano, pero pueden no haberse manifestado completamente hasta que las demandas académicas o sociales exceden las capacidades limitadas, o pueden estar enmascarados por buenas estrategias verbales o, más adelante en la vida, por estrategias aprendidas.

**Criterio C.** Los déficits visual-espaciales causan malestar clínicamente significativo en el individuo o discapacidad en las áreas sociales, académicas, ocupacionales u otras áreas importantes de funcionamiento.

**Criterio D.** Los déficits visuales-espaciales no se explican mejor por Discapacidad Intelectual (Trastorno del Desarrollo Intelectual) o el Retraso Global del Desarrollo, y no son atribuibles a la agudeza visual no corregida.

Nota: El Trastorno del Desarrollo Visual-espacial se puede diagnosticar además del diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista, Trastorno de la Comunicación Social (pragmática), Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad, Trastorno Específico del Aprendizaje, Trastorno del Desarrollo de la Coordinación u otro trastorno mental si el individuo cumple los criterios A, B y C.

Especifique si:

- Asociado con una condición médica o genética conocida o con un factor ambiental.
- Asociado con otro trastorno del neurodesarrollo, mental o conductual.
- Con o sin deterioro de las relaciones sociales.

Nota: los criterios diagnósticos deben cumplirse sobre la base de una síntesis clínica de la historia del individuo (desarrollo, médica, familiar, educativa), informes escolares y evaluación psicoeducativa y neuropsicológica.

Sin embargo, en la realización de tareas visoespaciales se activan redes neurales de ambos hemisferios que permiten un procesamiento conjunto. Así, el hemisferio derecho está más implicado en el procesamiento global y el izquierdo en el procesamiento local. Este trabajo conjunto requiere de una adecuada conexión interhemisférica. En este sentido, se ha destacado la importancia en el procesamiento visoespacial del esplenio o región posterior del cuerpo calloso [19].

La investigación sobre las bases neurológicas del TANV ha sido escasa. No obstante, en la publicación original del modelo en 1989, Rourke planteó la hipótesis de que el TANV está relacionado con alteraciones en la mielinización, posiblemente derivadas de desajustes en el proceso de migración neuronal. Defendía que las alteraciones en los principales tractos de sustancia blanca del cerebro tendrían un mayor efecto en el funcionamiento del hemisferio derecho [1]. Los principales tractos

de sustancia blanca son los siguientes: fibras comisurales, como el cuerpo caloso, las comisuras anterior y posterior y las comisuras hipocampales (eje derecha- izquierda); las fibras de asociación en el mismo hemisferio (eje posterior- anterior) y las fibras de proyección subcorticales-corticales (eje subcortical – cortical).

Posteriormente, se identificó una red neural que parece subyacer a la discrepancia verbal- no verbal, una de las características distintivas del TANV, que incluye la corteza frontal inferior, el cíngulo anterior, la corteza parietal inferior y el giro supramarginal, y se evidenció que los niños y adolescentes con unas mejores habilidades verbales en comparación a las habilidades visoespaciales tienen una activación menor de regiones implicadas en el control ejecutivo, específicamente en regiones frontoestriadas [21].

Recientemente, Banker et al [22] han definido una red espacial en base a los estudios previos con adultos y compararon la conectividad funcional en estado de reposo de los nodos principales de esa red en niños de 7- 15 años con TANV, dislexia y desarrollo típico. Algunos de los nodos principales incluyen el giro occipital superior, parietal inferior izquierdo, precúneo bilateral, corteza retrosplenial, cíngulo posterior izquierdo, giro frontal medial, área retrolímbica, cerebelo posterior derecho y giro parahipocampal. Los resultados muestran una menor conectividad entre la corteza cíngulada posterior izquierda y el área retrolímbica derecha en los niños con TANV. También se encontró menor conectividad entre la corteza cíngulada posterior izquierda y el cerebelo derecho en los niños con dislexia y, especialmente, en los niños con TANV.

Respecto a la relación del TANV con otras alteraciones y cuadros neurológicos, el propio Rourke [23] y otros autores [24] han destacado que el fenotipo cognitivo del TANV se puede encontrar en un amplio abanico de síndromes y entidades neurológicas, entre los cuales están: Síndrome de Williams, Síndrome de Turner, síndrome velocardiofacial, hidrocefalia tratada tempranamente, síndrome alcohólico fetal y agenesia del cuerpo caloso.

En los estudios que comparan el TANV y otros trastornos se han encontrado los siguientes hallazgos neurológicos:

- La población infantil con TANV presenta una frecuencia mayor de quistes y otras lesiones en regiones posteriores del cerebro, principalmente en los lóbulos occipital y parietal y en el cerebelo: 25% de los niños con TANV, frente a un 4% de los niños con TEA/ Asperger y otro 4% del grupo control de sujetos neurotípicos [25].
- Los niños y adolescentes con TANV tienen un tamaño significativamente más pequeño del esplenio del cuerpo caloso en comparación con los grupos de sujetos neurotípicos, TDAH y TEA [26].
- El tamaño de los hipocampos y amígdalas de los niños con TANV es similar al del grupo control de sujetos neurotípicos, mientras que en los niños TEA ambas estructuras tienen un tamaño significativamente más grande. Es decir, el TANV no muestra similitud con el TEA en estructuras primarias de procesamiento de estímulos emocionales. Por otra parte, el tamaño del giro cíngulo anterior es más pequeño en los grupos TANV y TEA que en el grupo control. Es decir, el TANV muestra similitudes con el TEA en estructuras de procesamiento de alto nivel de estímulos emocionales y sociales [27].

### COMORBILIDAD DEL TANV/ TDV

Como ocurre habitualmente en otros trastornos del neurodesarrollo, el TANV tiene una amplia comorbilidad, entendida como la asociación o presentación conjunta de dos ó más trastornos. La investigación relaciona este hecho con la existencia de factores genéticos y cognitivos comunes entre los trastornos comórbidos. Se ha planteado que un déficit en la memoria procedimental, fundamental en la automatización de los procesos cognitivos, puede ser el déficit común en los trastornos del neurodesarrollo, excepto en la discapacidad intelectual y el TEA [28].

Todas las publicaciones sobre el TANV coinciden en señalar que tiene una amplia comorbilidad

con otros trastornos del neurodesarrollo, del aprendizaje y emocionales. Los principales problemas asociados afectan a las habilidades motoras, funciones ejecutivas, cognición social y habilidades matemáticas, lo que ha llevado a algunos autores a proponer 11 posibles subtipos de TANV [16]:

1. Visoespacial (déficit nuclear), motor y matemáticas.
2. Visoespacial, funciones ejecutivas y matemáticas.
3. Visoespacial, social y matemáticas.
4. Visoespacial, motor y funciones ejecutivas.
5. Visoespacial, motor y social.
6. Visoespacial, social y funciones ejecutivas
7. Visoespacial, social, funciones ejecutivas y matemáticas
8. Visoespacial, motor, social y matemáticas.
9. Visoespacial, motor, funciones ejecutivas y matemáticas.
10. Visoespacial, motor, social y funciones ejecutivas.
11. Visoespacial, motor, funciones ejecutivas, social y matemáticas.

Es importante destacar que algunas de las dificultades comórbidas, como son las dificultades en la cognición social, pueden tener un impacto negativo mayor en el desarrollo y estabilidad emocional de la persona con TANV que las dificultades visoespaciales, dificultades nucleares en el diagnóstico del TANV.

A continuación, se describen estas dificultades comórbidas y se incluyen los resultados de algunos estudios realizados.

### **Dificultades motoras**

El retraso en la adquisición de hitos motores tempranos (Ej. inicio de la marcha autónoma) y la escasa conducta exploratoria son signos tempranos habituales en niños pequeños que posteriormente son diagnosticados de TANV. La menor actividad exploratoria del ambiente en los dos primeros años de vida mediante la visión, el movimiento y la manipulación de objetos limita, a su vez, el desarrollo de las habilidades motoras y puede condicionar el desarrollo cognitivo.

Posteriormente, a lo largo de la etapa escolar, muchos niños y adolescentes con TANV presentan dificultades en la motricidad global (Ej. baja coordinación global, escasa habilidad en actividades deportivas, etc.) y, especialmente, en la motricidad manual (Ej. vestido, atar los cordones de los zapatos, uso de cubiertos en la comida, manejo de instrumentos, calidad de la escritura, etc.). Buena parte de estos niños pueden recibir el diagnóstico de Trastorno del Desarrollo de la Coordinación según criterios de DSM 5.

En los estudios realizados, la presencia de dificultades motoras en los sujetos con TANV no es total, aunque sí frecuente [15]. En un estudio realizado con niños españoles diagnosticados de TANV se concluye que el 80% presentaba torpeza motora global y el 32% torpeza grafomotora [29].

### **Dificultades en la cognición social y en la pragmática**

La cognición social puede entenderse como un amplio conjunto de habilidades cognitivas y emocionales que nos permiten analizar, interpretar y ajustar nuestra conducta en el mundo social.

Lieberman [30] propone cuatro niveles en la cognición social: 1. Percepción social (interpretación de expresiones faciales, miradas...), 2. Inferencia social (teoría de la mente, inferencia de los estados mentales de los demás), 3. Regulación del Yo (autoconocimiento, autocontrol...) y 4. Regulación de la interacción social (juicios morales, participación...).

Desde este planteamiento, las personas con TANV tendrían especial dificultad en el nivel 1, concretamente en la interpretación e integración intermodal de elementos no verbales de la comunicación, que pueden ser visuales (gestos corporales, expresiones faciales, miradas, distancia corporal, etc.) y auditivos (volumen y tono de voz). Por su parte, las personas con TEA tienen dificultad tanto en la interpretación de elementos no verbales como en las habilidades mentalistas.

Las dificultades sociales son frecuentes en el TANV y se asemejan a las mostradas por los niños

con TEA, hasta el punto de que se ha sugerido que ambos cuadros son el mismo trastorno visto desde perspectivas diferentes, el TEA desde un enfoque psicopatológico y el TANV desde un enfoque neuropsicológico [31].

Actualmente, se considera que muchos niños con TANV pueden tener algunos “signos blandos” de TEA (dificultad en algunos elementos de la cognición social y pragmática), pero no presentan el grado de inflexibilidad cognitiva, intereses restringidos y/o reactividad sensorial que presentan los TEA. También se plantea la posibilidad de que ambos trastornos puedan ser comórbidos [16].

Rourke sostenía en su modelo explicativo original que los niños con TANV presentan déficit en la percepción social (derivados principalmente de un déficit en la integración de información intermodal, como expresiones faciales, tonos de voz, etc.) y baja capacidad de adaptación a situaciones novedosas [1]. Thompsom defiende que las personas con TANV presentan dificultades en tres planos: procesamiento de información no verbal, adaptación a situaciones novedosas y juicio social [12]. Palombo [2] argumenta que los niños con TANV realizan con acierto tareas mentalistas en las que fracasan los niños con TEA, algo que se suele observar en la práctica clínica.

Los estudios realizados hasta la fecha son escasos. Livingstone ha demostrado que los niños con TANV presentan sesgos en el procesamiento social (sesgo de atribución de hostilidad) y tienden a atribuir maldad a los personajes de las historias utilizadas en el estudio [32].

En un estudio comparativo realizado con grupos de niños con TANV y TEA, en el que se visualizan videos de interacciones sociales con el contenido verbal enmascarado (incomprensible), se ha encontrado que los niños con TANV sólo tienen dificultad en la interpretación de pistas no verbales, mientras que los niños con TEA fracasan, tanto en la interpretación de pistas no verbales, como de los estados emocionales [33].

Se ha planteado que la atención a estímulos no verbales en situaciones dinámicas, como son las interacciones sociales, puede ser un componente

afectado en el TANV [14]. También se ha sugerido que las dificultades visoespaciales, en concreto la percepción de distancias corporales, conlleva repercusión en el plano social [16].

Las dificultades sociales de los niños y adolescentes con TANV no sólo afectan al procesamiento de elementos no verbales. Molenaar- Klumper señala que las dificultades pragmáticas son habituales [34] por lo que pueden llegar a cumplir los criterios para el diagnóstico de Trastorno de la Comunicación Social (TCS).

En la práctica clínica se suelen observar dificultades en la recepción; entre otras, la tendencia a la comprensión literal de frases con doble sentido y la dificultad para sintetizar o captar la esencia de un enunciado o discurso. En cuanto a la expresión, es frecuente que las personas con TANV manifiesten verborrea, aporten información irrelevante o repetitiva y tengan dificultad para concretar el mensaje o “ir al grano”.

En definitiva, aunque el respaldo de investigación de las dificultades sociales en el TANV es escaso, la realidad es que las dificultades visoespaciales pueden acompañarse de dificultades sociales que pueden manifestarse con una alta variabilidad, hasta el punto de que algunas personas con TANV (trastorno visoespacial) pueden recibir también el diagnóstico de TCS e incluso de TEA.

### **Funciones ejecutivas**

La mayoría de las publicaciones sobre el TANV recoge que los niños con TANV presentan dificultad en las funciones ejecutivas. Algunos autores sostienen que estas dificultades son generalizadas [35], mientras que la mayoría describe dificultades en dominios específicos de la función ejecutiva, entre las que destacan el déficit en la memoria de trabajo no verbal/ visoespacial [15, 36, 37, 38]. También se describen dificultades en flexibilidad cognitiva, planificación y organización [2, 12, 35, 39]; atención sostenida auditiva y visual, inhibición y cambio [40], así como en la regulación emocional [41]. En diversos estudios se han encontrado altas tasas de comorbilidad entre TANV y TDAH [42].

## Aprendizajes instrumentales (lectoescritura y matemáticas)

Muchas publicaciones incluyen el TANV en el capítulo o apartado dedicado a las dificultades de aprendizaje, junto a la dislexia, dificultades de escritura y matemáticas. Ciertamente, el modelo original del TANV descrito por Rourke en 1989 surge del estudio de subtipos de dificultades de aprendizaje y la propia denominación del trastorno (“learning disabilities”) hace referencia explícita al término “aprendizaje”.

No obstante, el TANV “va más allá” del aprendizaje escolar y tiene repercusiones en otros ámbitos de funcionamiento de la persona. Como se ha recogido anteriormente, el TANV debe entenderse como un trastorno del neurodesarrollo cuyo déficit nuclear son las habilidades visoespaciales y que presenta una amplia comorbilidad con otros trastornos del neurodesarrollo, del aprendizaje y emocionales.

A partir de los trabajos publicados, se puede afirmar que los niños con TANV tienen un dominio adecuado de la mecánica de lectura, pero dificultad en la comprensión lectora, escritura y matemáticas [13,15].

En relación a la comprensión lectora, estos niños y adolescentes pueden tener un rendimiento adecuado en pruebas de comprensión literal (recuerdo de datos que aparecen de forma explícita en el texto), habilidad que depende principalmente de la memoria verbal y léxico (puntos fuertes en el TANV). Las dificultades pueden aparecer en preguntas inferenciales y, especialmente, en tareas de síntesis/resumen que implican la identificación o construcción de las proposiciones principales y de la macroestructura textual [13]. Esta dificultad se ha relacionado, a su vez, con un déficit más global en el procesamiento simultáneo de la información que facilita la síntesis, integración de las partes en el todo y organización jerárquica de la información [43, 44].

En la escritura, se pueden encontrar dificultades en dos planos. En lo referente a la calidad gráfica, el déficit visoespacial puede acarrear problemas en el ajuste espacial de la producción escrita a la pauta y al espacio disponible. Si además el sujeto presenta dificultades en la motricidad manual, la escritura puede ser disgráfica y/o muy lenta.

En un segundo plano, los sujetos con TANV pueden tener un bajo rendimiento en tareas de expresión escrita, observable principalmente a partir de los 12 años, que se deriva de las dificultades ya señaladas en la planificación, organización y concreción del mensaje. Sus producciones escritas pueden presentar carencias en la coherencia textual y parecer una sucesión inconexa de ideas [13].

Finalmente, las dificultades en matemáticas suelen ser muy frecuentes y se derivan principalmente del déficit visoespacial. Es de sobra conocida la relación entre la habilidad visoespacial y los aprendizajes STEM (siglas en inglés de Ciencia, Tecnología, Ingeniería y Matemáticas).

Rourke afirmó que la competencia matemática de los sujetos con TANV rara vez supera el nivel esperable en niños de 12 años [1]. En realidad, bastantes niños y adolescentes con TANV alcanzan un nivel de competencia superior, aunque el progreso escolar en las áreas científico-tecnológicas (matemáticas, física y química, dibujo técnico, etc.) suele ser arduo, costoso e inferior a lo esperado por edad.

Las dificultades matemáticas de los escolares con TANV son constantes en todos los trabajos de investigación revisados [15]. Estas dificultades encajarían en el subtipo visoespacial de la clasificación de dificultades de aprendizaje matemático propuesta por Geary [45] y se pueden manifestar, entre otros, por errores/dificultad en: alineación de los números, valor posicional de las cifras, escritura de números arábigos con ceros intercalados, etc. También es frecuente observar dificultad en geometría, comprensión de conceptos, representación mental de la información descrita en los enunciados de los problemas y en la interpretación de información presentada espacialmente (gráficos, diagramas, etc.). Por el contrario, la memorización de hechos numéricos (deficitaria en el trastorno del lenguaje y dislexia) suele ser adecuada en el TANV.

## EMOCIONAL

La referencia a los problemas emocionales es una constante en todas las publicaciones sobre el TANV. Rourke advirtió que estos niños presentan un ries-

go más alto que otros niños con dificultades de aprendizaje de presentar problemas de conducta en los primeros años y, posteriormente, problemas internalizantes (depresión, ansiedad, ansiedad social, somatizaciones) y aislamiento social [1].

Los estudios publicados arrojan resultados contradictorios, posiblemente por los distintos criterios utilizados en la conformación de las muestras de niños con TANV. En algunos de los estudios no se encuentran diferencias en la gravedad de la sintomatología emocional entre los grupos TANV y los grupos de dificultades de aprendizaje verbales, aunque sí mayor que los grupos control de sujetos sin dificultades de aprendizaje [46,47].

Por el contrario, otros estudios informan que los niños con TANV tienen el doble de probabilidad

de ser diagnosticados de un trastorno internalizante que los niños con dificultades de aprendizaje verbales [48]. También se ha descrito que el grupo TANV presenta más sintomatología depresiva que el grupo control y más aislamiento que los grupos TDAH y control [34].

Finalmente, se ha encontrado que los hijos de padres con trastorno bipolar tienen un perfil cognitivo similar al del TANV, pero no hay evidencia para afirmar que estos chicos tienen un riesgo mayor de presentar trastorno bipolar [49].

Las dificultades visoespaciales y comórbidas, junto al buen desarrollo de habilidades verbales de los sujetos con TANV configura un perfil característico de puntos fuertes y débiles que puede ser de gran utilidad en la evaluación y en la intervención (Tabla 5)

**Tabla 5.** Puntos fuertes y débiles habituales en los niños y adolescentes con TANV

<b>DOMINIO</b>	<b>PUNTOS FUERTES</b>	<b>PUNTOS DÉBILES</b>
FUNCIONAMIENTO COGNITIVO	Razonamiento verbal	Razonamiento visoespacial
<b>FUNCIONES BÁSICAS</b>		
VISOESPACIAL		Percepción visual Habilidades visoespaciales Habilidades visoconstructivas
MOTRICIDAD		Motricidad global Motricidad manual Grafomotricidad
MEMORIA	Memoria a corto plazo verbal Memoria semántica	Memoria a corto plazo espacial
LENGUAJE	Fonología, morfosintaxis, léxico	Pragmática y prosodia
ATENCIÓN/ FUNCIONES EJECUTIVAS	Atención auditiva, solución de problemas verbales Fluidez verbal	Memoria de trabajo visoespacial Planificación /organización Flexibilidad
COGNICIÓN SOCIAL		Interpretación de elementos no verbales
<b>APRENDIZAJES INSTRUMENTALES</b>		
LECTURA	Exactitud y velocidad de lectura Comprensión literal	Comprensión global (síntesis)
ESCRITURA	Exactitud de escritura Ortografía	Calidad gráfica Velocidad de escritura Expresión escrita
MATEMÁTICAS	Memorización de hechos numéricos (Ej. tablas)	Numeración Estrategias de cálculo Problemas Geometría
<b>FUNCIONAMIENTO SOCIOEMOCIONAL Y CONDUCTA</b>		
ADAPTACIÓN SOCIAL		Riesgo de aislamiento social
EMOCIONAL		Riesgo de problemas internalizantes
CONDUCTA	Autocontrol conductual	

## PREVALENCIA Y EVOLUCIÓN

Desde la publicación del modelo del TANV en 1989, las estimaciones realizadas han infravalorado la prevalencia del TANV. El propio Rourke afirmó que los niños con TANV suponen 1 de cada 20 casos de dificultades de aprendizaje [1]. Otros autores han estimado que estos niños suponen el 5-10 % de la población clínica [36] y el 1% de la población general [50]. En 2020, en un estudio con muestras de EEUU y Canadá se concluye que un 3-4% de los niños pueden presentar TANV [51], una prevalencia similar a la de otros trastornos del neurodesarrollo.

Recientemente, a partir de los datos del Estudio ABCD (un estudio longitudinal con más de 11.000 niños), se ha estimado que la prevalencia del TANV (déficit visoespacial) es del 8% y del TANV con problemas sociales del 1% [52]

En la práctica hay diversos factores que suponen un obstáculo para la identificación de niños con TANV:

- Falta de reconocimiento del TANV en las clasificaciones diagnósticas internacionales.
- Desconocimiento del TANV entre los profesionales.
- Muchos niños y adolescentes con TANV pueden haber recibido diagnósticos “parciales” de trastornos comórbidos con el TANV (Ej. Trastorno del Desarrollo de la Coordinación, Dificultades de Aprendizaje, problemas socioemocionales, etc.).
- El impacto del déficit nuclear del TANV (visoespacial) en el funcionamiento del individuo puede limitarse únicamente al rendimiento escolar y en muchos casos a partir de los 9-10 años. Si no hay comorbilidad con otros trastornos, es probable que el TANV no sea identificado.

La evolución de las personas con TANV a lo largo del desarrollo es heterogénea y depende de varios factores:

- Gravedad del TANV que, a su vez, viene determinada por el balance o equilibrio entre puntos fuertes-débiles y la mayor o menor comorbilidad.

- Detección temprana y tratamientos recibidos.

En la tabla 6 se exponen las manifestaciones más habituales en cada etapa evolutiva. En líneas generales, tener un buen potencial cognitivo verbal y ausencia de dificultades sociales son factores de buen pronóstico.

## EVALUACIÓN DEL TANV

En líneas generales, la evaluación de los trastornos del neurodesarrollo suele desarrollarse de acuerdo a las siguientes fases:

1. Entrevista con la familia: historia clínica y del desarrollo, historia escolar, funcionamiento actual en diversos ámbitos del neurodesarrollo, escolar y socioemocional.
2. Valoración global del funcionamiento cognitivo.
3. Valoración de procesos/funciones cognitivas: motricidad, visoespacial, memoria, lenguaje, atención, funciones ejecutivas y/o cognición social.
4. Valoración del funcionamiento socioemocional
5. Aprendizajes instrumentales: lectura, escritura y matemáticas
6. Informe, explicación de resultados, recomendaciones de tratamiento y de valoraciones complementarias.

En la tabla 7 se incluyen algunos de los instrumentos más frecuentemente utilizados en España en el diagnóstico del TANV.

No es el objetivo de este artículo detallar el proceso de evaluación, pero sí destacar algunas ideas importantes a tener en cuenta ante la sospecha de TANV en niños y adolescentes.

La discrepancia en el funcionamiento cognitivo (inteligencia verbal superior a la inteligencia no verbal) es, posiblemente, una de las características más utilizadas en el diagnóstico del TANV. No obstante, esta discrepancia no debería tomarse nunca como único criterio diagnóstico por los siguientes motivos:

**Tabla 6.** Manifestaciones habituales del TANV en cada etapa evolutiva [13,40]

TRAMO DE EDAD	MANIFESTACIONES HABITUALES
0 – 2 años	Retraso en la adquisición de hitos motores. Escasa actividad exploratoria del entorno. Buen desarrollo verbal.
3 – 6 años	Dificultad de orientación espacial. Dificultad y rechazo de actividades visoconstructivas (puzles, construcciones, dibujo, etc.). Retraso grafomotor . Primeros indicios de dificultad social.
6 – 12 años	Perfil de puntos fuertes (lenguaje, memoria verbal) y débiles (visoespacial, motor) cada vez más evidente. Buena mecánica de lectura y posibles dificultades en la escritura (caligrafía) y en matemáticas. Dificultad en funciones ejecutivas (planificación y organización); mayor necesidad de supervisión. Baja competencia social, riesgo de aislamiento y de desajuste emocional.
12- 18 años	Deterioro general del rendimiento escolar, especialmente en materias científicas (Ej. matemáticas, física, dibujo técnico), comprensión lectora/estudio (síntesis de información) y expresión escrita. Menor posibilidad de compensación de los déficits. Dificultad en funciones ejecutivas. Dificultades sociales más evidentes. Etapa de mayor riesgo de aislamiento social y desajuste emocional. Evitación de estudios científicos en la universidad y/o de alta exigencia motora en estudios de formación profesional. Necesidad de supervisión de los adultos cercanos.
> 18 años	Mayor conciencia de las dificultades y mayor estabilidad emocional Escasa vida social.

**Tabla 7.** Algunos de los instrumentos utilizados en la evaluación del TANV

AMBITO DE EVALUACIÓN	INSTRUMENTOS RECOMENDADOS
Funcionamiento cognitivo	Escala de Inteligencia de Weschler WISC V. Escala de Aptitudes Intelectuales BAS II.
Motricidad	Batería de Evaluación del Movimiento para Niños MABC- 2. Pruebas del dominio Sensoriomotor (NEPSY II).
Visoespacial/ visoconstructiva	Test de Copia de una Figura Compleja (Rey). Pruebas del dominio Visoespacial (NEPSY II). Visopercepción (CUMANES). Memoria no verbal (RIAS).
Funciones ejecutivas	Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva BRIEF 2.
Pragmática	Cuestionario de Comunicación Social SCQ. CCC-2: Children's Communication Checklist-2.
Cognición social	Pruebas del dominio Percepción Social (NEPSY II).
Aprendizajes instrumentales	Evaluación de los procesos de lectura (PROLEC R y PROLEC SE R). Evaluación de los procesos de escritura (PROESC). Test para el Diagnóstico de las Competencias Básicas en Matemáticas TEDI-MATH.
Funcionamiento socioemocional	Sistema de Evaluación de Niños y Adolescentes (SENA) Sistema de Evaluación de la Conducta de Niños y Adolescentes (BASC)

- Es un criterio vago y poco específico. De hecho, el perfil contrario al del TANV (Inteligencia verbal < Inteligencia no verbal) no es usado como criterio en el diagnóstico del Trastorno del Lenguaje [15].
- En ocasiones, el déficit en la inteligencia no verbal/visoespacial puede estar “camuflado” en las puntuaciones por varios motivos. Algunas escalas de inteligencia incluyen entre los subtests no verbales, pruebas con alta carga verbal y muy baja o nula carga visoespacial (Ej. la prueba de Conceptos del índice de Razonamiento Perceptivo de la Escala de Inteligencia WISC IV). Por otra parte, algunos niños pueden tener un rendimiento inferior en las pruebas de inteligencia no verbal/visoespacial no debido a un déficit visoespacial, sino a la impulsividad de las respuestas ya que la mayoría de las pruebas de inteligencia no verbal son cronometradas y de respuesta múltiple. Finalmente, algunas escalas de inteligencia (Ej. Escala de Inteligencia de Reynolds- RIAS) incluyen tareas verbales con una alta exigencia de procesamiento simultáneo (Adivinanzas en RIAS) en las que los niños con TANV pueden tener dificultad.

En la evaluación de las habilidades visoespaciales / visoconstructivas conviene utilizar varias pruebas. Se debe evitar la utilización de una única prueba, aunque ésta tenga un alto reconocimiento y buenas propiedades psicométricas, porque el bajo rendimiento puede estar condicionado por otros factores (Ej. el bajo rendimiento en la Figura de Rey puede deberse a una carencia de planificación y/o a un déficit motor y no sólo a un déficit visoespacial /visoconstructivo). Igualmente, se debe analizar el funcionamiento del niño en situaciones cotidianas para encontrar consistencia entre las diversas fuentes de información utilizadas (Ej. para analizar el funcionamiento visoespacial se debe preguntar a la familia y profesorado por posibles dificultades de orientación espacial, recuerdo de la ubicación de objetos, habilidad para el dibujo y juegos de construcción, orden de los cuadernos y materiales personales, habilidad para interpretar gráficos, etc.).

En este sentido, también se debe tener en cuenta que el rendimiento del niño en otros ámbitos y tareas puede estar condicionado por las dificultades visoespaciales (Ej. el bajo rendimiento en pruebas de planificación, como la prueba de Anillas /ENFEN o similares, puede deberse a un déficit visoespacial y/o lentitud motora, más que a un déficit de planificación).

## CONCLUSIÓN

Desde los años 70 del siglo XX se han propuesto diversas categorías diagnósticas con las que describir a niños y adolescentes con dificultades en los dominios “no verbales” del desarrollo. Entre todas ellas (DAMP, síndrome del hemisferio derecho, trastorno de la cognición espacial, etc.), la categoría TANV ha sido, sin duda, la que ha tenido una mayor difusión e impacto en la literatura, investigación y práctica profesional.

Tradicionalmente, el TANV se ha definido por la presencia de dificultades en tres ámbitos: motor, visoespacial y social. Sin embargo, se ha criticado la falta de consenso en los criterios diagnósticos utilizados, el escaso corpus de investigación y la escasa solidez de las bases neurológicas, así como el hecho de que algunas de sus manifestaciones principales (dificultades motoras, ejecutivas, sociales) ya quedan recogidas en otros trastornos del neurodesarrollo [53, 54]. Todo ello ha puesto en entredicho la validez del TANV como categoría diagnóstica.

Como se ha destacado en las páginas anteriores, en los últimos años se ha producido un auge importante de la investigación que sienta las bases para una adecuada definición y descripción del TANV. En un artículo de revisión de 63 estudios con niños con TANV se concluye que *“hay suficiente evidencia de que los niños con TANV (definido por un déficit significativo de las habilidades visoespaciales) pueden ser claramente diferenciados de sus coetáneos con desarrollo típico, de aquellos con trastornos del aprendizaje y de otros grupos clínicos (Ej. TEA de alto funcionamiento)”* [55].

La literatura actual concluye que la característica nuclear del TANV es el déficit en el desarrollo de

habilidades visoespaciales, de ahí que la propuesta de criterios diagnósticos realizada al comité de la APA en 2022 [17] incluye un cambio de denominación: Trastorno del Desarrollo Visoespacial. Igualmente, se defiende que el TANV/TDV tiene una prevalencia similar a la de otros trastornos del neurodesarrollo y una amplia comorbilidad con dificultades en la motricidad, cognición social, funciones ejecutivas, aprendizajes escolares y en el plano emocional.

No cabe duda de la relevancia de estos avances, pero es necesario que el incremento de investigación que se ha iniciado en los últimos años

continúe, replicando los estudios realizados e iniciando otros sobre las bases neurológicas, comorbilidades, patrón evolutivo, herramientas de diagnóstico e intervención más eficaces. Ello facilitará la inclusión del TANV/TDV en las clasificaciones diagnósticas, con las ventajas que esto supondría en la difusión bibliográfica, conocimiento de los profesionales, ayudas para los niños y familias, etc. Mientras tanto, el conocimiento actual sobre el TANV/TDV constituye un marco explicativo que nos ayuda a comprender las dificultades de este grupo de niños y dar respuesta a sus necesidades.

#### **Fuente de financiación:**

Este trabajo no ha contado con ninguna fuente de financiación.

#### **Conflicto de intereses:**

Ninguno

## REFERENCIAS

1. Rourke BP. Nonverbal learning disabilities: the syndrome and the model. New York: The Guildford Press; 1989.
2. Palombo J. Nonverbal Learning Disabilities. A clinical perspective. New York: Norton; 2006.
3. Gillberg C. Deficits in attention, motor control and perception: a brief review. Arch Dis Child, 2003; 88: 904-910.
4. Narbona J, Crespo-Eguilaz N, Magallón S. Trastorno de Aprendizaje Procedimental (págs. 429-449). En: Artigas-Pallarés J, Narbona J. Trastornos del neurodesarrollo. Barcelona: Viguera; 2011.
5. Rourke BP, Young C, Flewelling RW. The relationships between WISC verbal performance discrepancies and selected verbal, auditory-perceptual, visual-perceptual and problem solving abilities in children with learning disabilities. J Clin Psychol. 1971; 27(4):475-79.
6. Rourke BP, Alan M, Finlayson J. Neuropsychological significance of variations in patterns of academic performance: Verbal and visual-spatial abilities. Journal of abnormal child psychology. 1978; 6: 121-33.
7. Rourke BP. Central processing deficiencies in children: towards a developmental neuropsychological model. Journal of Clinical Neuropsychology. 1982; 4: 1-18.
8. Porter JE, Rourke BP. Socioemotional functioning of learning disabled children: A subtypal analysis of personality patterns (pag. 257-280). En Rourke BP, editor. Neuropsychology of learning disability. New York: Guilford Press; 1985.
9. Ardila A, Roselli M, Matute E. Neuropsicología de los trastornos del aprendizaje. Bogotá: Manual Moderno; 2005.
10. Rourke BP. Nonverbal learning disabilities: the syndrome and the model. New York: The Guildford Press; 1989.
11. Solodow W, Cohen J. Frequency and diagnostic criteria for nonverbal learning disabilities in a general learning disability school cohort. Thalamus. 2006; 24 (1): 17-34.
12. Thompson S. The source for Nonverbal Learning Disabilities. East Moline: LinguiSystems; 1997.

13. Gonzalez D. Trastorno de Aprendizaje No Verbal. Madrid: Giunty Psychometrics; 2016.
14. Mammarella IC. The Importance of Defining Shared Criteria for the Diagnosis of Nonverbal Learning Disability. *Jama Network Open*; 2020.
15. Cornoldi C, Mammarella IC, Fine, J. *Nonverbal Learning Disabilities*. New York: The Guildford Press; 2016.
16. Broitman J, Melcher M, Margolis A, Davis JM. NVLD and Developmental Visual-Spatial Disorder in Children. Cham: Springer; 2020.
17. NVLD Project [Internet] [Consultado 27 diciembre 2022]. Disponible en: <http://www.nvldproject.org>
18. Kravitz DJ, Saleem KS, Baker CI, Mishkin M. A new neural Framework for visuospatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*. 2011; 12: 217-230.
19. Ortega L, Orozco G, Vélez A, Cruz F. El papel del cuerpo calloso en el procesamiento visoespacial. *Rev. Chil. Neuropsicol*. 2015; 10(1): 25-30.
20. Margolis AE, Bansal R, Hao X, Algermissen M, Erickson C, Klahr, KW, Naglieri JA, Peterson BS. Using IQ Discrepancy Scores to Examine the Neural Correlates of Specific Cognitive Abilities. *Journal of Neuroscience*. 2013; 33 (35): 14135- 14145.
21. Margolis AE, Davis KS, Pao LS, Lewis A, Yang X, Tau G, Zhao G, Wang Z, Marsh R. Verbal-spatial IQ discrepancies impact brain activation associated with the resolution of cognitive conflict in children and adolescents. *Developmental Science*. 2017; 21 (2): 1-10.
22. Banker SM, Ramphal B, Pagliaccio D, Thomas L, Rosen E, Sigel AN, Zefro T, Marsh R, Margolis AE. Spatial Network Connectivity and Spatial Reasoning Ability in Children with Nonverbal Learning Disability. *Scientific Reports*. Nature. 2020; 10:561
23. Rourke BP. *Syndrome of nonverbal learning disabilities. Neurodevelopmental manifestations*. New York: The Guildford Press; 1995.
24. Acosta MT. Síndrome del hemisferio derecho en niños: correlación funcional y madurativa de los trastornos del aprendizaje no verbales. *Rev Neurol*. 2000; 31 (4): 360- 367.
25. Semrud- Clikeman M, Fine J. Presence of Cysts on Magnetic Resonance Images (MRIs) in Children with Asperger Disorder and Nonverbal Learning Disabilities. *Journal of Child Neurology*. 2011; 26: 471- 475.
26. Fine J, Musielak CA, Semrud-Clikeman M. Smaller splenium in children with nonverbal learning disability compared to controls, high-functioning autism and ADHD. *Child Neuropsychology*. 2013.
27. Semrud-Clikeman M, Fine J, Bledsoe J, Zhu DC. Magnetic resonance imaging volumetric findings in children with Asperger syndrome, nonverbal learning disability, or healthy controls. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2013.
28. Pennington BF, McGrath LM, Peterson RL. *Diagnosing learning disorders. From Science to Practice*. New York: The Guildford Press; 2019.
29. Vaquerizo-Madrid J, Ramírez-Arenas M, Cáceres-Marzal C, Arias-Castro S, Fernández- Carbonero R, Valverde-Palomares R. Trastornos del aprendizaje no verbal: estudio clínico y tratamiento farmacológico. *Rev Neurol*. 2009; 48 (2): 83-87.
30. Lieberman M. Social cognitive neuroscience (págs. 143-193). En: Fiske ST, Gilbert DT, Lindzey G. *Handbook of Social Psychology* (5ª ed.). 2010: Mcgraw-Hill.
31. Gavilán B, Fournier C, Bernabeu-Verdú J. Diferencias entre los perfiles neuropsicológicos del Síndrome de Asperger y del síndrome de dificultades de aprendizaje no verbal. *Rev Neurol*. 2007; 45 (12): 713-719.
32. Livingstone M. *Social-Cognitive Processing and Biases in Children with Nonverbal Learning Disabilities*. 2007. [Consultado 3 Jun 2023]. Disponible en: <https://ec.msvu.ca/items/a157caf4-eb0f-4355-9cc6-b02ddef92d01>
33. Semrud-Clikeman M, Fine J, Bledsoe J. Social functioning using direct and indirect measures with children with High Functioning Autism, Nonverbal Learning Disability, and typically developing children. *Child Neuropsychology*: 2015.
34. Molenaar-Klumper M. *Non-verbal Learning Disabilities. Characteristics, Diagnosing and Treatment within an Educational Setting*. Philadelphia: Jessica Kingsley Publishers; 2002.

35. Broitman J, Davis JM. Nonverbal Learning Disabilities in children. New York: Springer; 2011
36. Jing J, Wang QX, Yang BR, Chen XB. Neuropsychological characteristics of selective attention in children with nonverbal learning disabilities. *Chinese Medical Journal*. 2004; 117 (12): 1834-1837.
37. Ris DM, Ammerman RT, Waller N, Walz N, Oppenheimer S, Brown TM. Taxonicity of nonverbal learning disabilities. *Journal of the international neuropsychological society*. 2007; 13:50-58.
38. Semrud- Clikeman M, Fine, JG, Bledsoe J. Comparison among children with autism spectrum disorder, nonverbal learning disorder and typically developing children on measures of executive functioning. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2014; 44 (2): 331- 342.
39. Tanguay PB. Nonverbal learning disabilities at school. Philadelphia: Jessica Kingsley Publishers; 2002.
40. Mammarella IC, Cardillo R, Broitman J. Understanding Nonverbal Learning Disability. A guide to Symptoms, Management and Treatment. New York: Routledge; 2021.
41. Stein JA y Krishnan K. Nonverbal learning disabilities and executive function. En: Meltzer L. Executive functions in education. New York: Guilford Press; 2007.
42. Yalof J, McGrath M. Assessing and Intervening with children with Nonverbal Learning Disabilities. En: Miller DC. Best Practices in School Neuropsychology. Hoboken: John Wiley & Sons; 2010:579-596.
43. Dash M, Dash UN. Cognitive processing strategies in reading. *Journal of Education and Practice*. 2011; (2).
44. Kendeou P, Papadopoulos TC, Spanoudis G. Reading Comprehension and PASS Theory. En: Papadopoulos TC, Parrila RK, Kirby, J R. (Eds). Cognition, intelligence and achievement: A tribute to J. P. Das. 2015. London: Elsevier Academic Press; 117-130.
45. Geary DC. Mathematics and Learning Disabilities. *Journal of Learning Disabilities*. 2004; 37 (1): 4- 15.
46. Forrest B. The Utility of Math Difficulties, Internalized Psychopathology and Visual-Spatial Deficits to Identify Children with the Nonverbal Learning Disability Syndrome: evidence for a Visuospatial Disability. *Child Neuropsychology*. 2004; 10: 129-146.
47. Bloom E, Heath N. Recognition, expression, and understanding facial expressions of emotion in adolescents with nonverbal and general learning disabilities. *J Learn Disabil*. 2010;43(2):180-192.
48. Petti VL, Voelker SL, Shore DL, Hayman-Abello SE et al. Perception of Nonverbal Emotion Cues by Children with Nonverbal Learning Disabilities. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*. 2003; 15: 23–36.
49. McDough- Ryan P, Del Bello M, Shear PK, Ris MD, Soutullo C, y Strakowsky SM. Academic and cognitive abilities in children of parents with bipolar disorder: a test of the nonverbal learning disability model. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2002; 24: 280-285.
50. Murphy MB. NLD from de inside out. Talking to parents, teachers and teens about growing up with Nonverbal Learning Disabilities. Booklocker; 2008.
51. Margolis AE, Broitman J, Davis JM, Alexander L, Lindsay A, Hamilton A, Zhijie Liao BA, Banker S, Thomas L, Ramphal B, Salum GA, Merikangas K, Goldsmith J, Paus T, Keyes K, Milham MP. Estimated Prevalence of Nonverbal Learning Disability Among North American Children and Adolescents. *JAMA Network Open*. 2020; 2 (4): e202551.
52. Coccaro A, Banich M, Mammarella IC y Liotti M. Estimating the prevalence of Non-Verbal Learning Disability (NVLD) from the ABCD sample. *Nature. Scientific reports*. 2024; 14: 8212
53. Pennington BF. Diagnosing learning disorders. A neuropsychological framework. Second edition. The Guilford Press. 2009.
54. Artigas J. Trastornos efímeros. *Rev neurol*. 2012.; 54 (Supl 1): S11- S20.
55. Fisher P, Reyes-Portillo JA, Riddle MA y Litwing HD. Systematic review: Nonverbal Learning Disability. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2022; 61 (2): 159- 186

# Diseño e implementación de una BCI Speller con P300 en estudiantes universitarios

Fidel Mauricio Bonilla, PhD.<sup>1</sup> Juan José Peña Martín, Ps.<sup>2</sup>  
Armando Quiñones Quiñones, Ing.<sup>3</sup> Oscar Mauricio Arias, Ing.<sup>4</sup>  
Andrés Parra Rodríguez, Ing.

## RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo de este trabajo fue aplicar la tecnología de la interfaz cerebro-computador con el paradigma P300 en el entrenamiento en deletreo de palabras en estudiantes universitarios.

**Método:** Se ha usado un diseño cuasi-experimental de grupos asignados que se dividió en dos: un grupo de diez participantes universitarios que fue entrenado en deletreo con un montaje de 16 canales y un grupo con cinco participantes que fue entrenado con un montaje de cuatro canales. Los instrumentos usados para ambos grupos fueron: el test de atención d2 de Rolf Brickenkamp (2012) para medir la atención y los sistemas Openvibe V-amp 16 canales y Open Ganglion BCI 4 canales.

**Resultados:** Los protocolos usados en la presente investigación muestran la funcionalidad para entrenar el deletreo con la onda P300 mediante el uso del Openvibe V-amp 16 y Open Ganglion BCI. Los resultados obtenidos por los 15 participantes demuestran la utilidad del entrenamiento y posterior deletreo de caracteres y palabras específicas. Los participantes en promedio lograron un porcentaje de clasificación superior al 90%.

**Conclusión:** La aplicación de la interfaz cerebro computador con el paradigma P300 y los programas OpenVibe y GUI mostraron su eficacia en deletrear palabras.

## Palabras clave:

BCI, P300, Atención, Deletreo.

<sup>1</sup> Universidad El Bosque, Facultad de Psicología

<sup>2</sup> Universidad El Bosque, Facultad de Ingeniería

<sup>3</sup> Universidad El Bosque, Facultad de Ingeniería

<sup>4</sup> Universidad El Bosque, Facultad de Ingeniería

## INTRODUCCIÓN

Las interfaces cerebro computador (BCI) son un medio de comunicación entre la actividad cerebral y el entorno<sup>1</sup> por medio de señales cerebrales<sup>2</sup>, dichas señales pueden ser amplificadas, filtradas, interpretadas y clasificadas<sup>3</sup>. Comúnmente las BCI hacen uso del electroencefalograma como técnica para captar la señal cerebral, ya que cuenta con una amplia resolución temporal<sup>4</sup>. Actualmente existen gran variedad de prototipos de BCI, Moreno, I. et al.<sup>5</sup> que son usados en investigación y rehabilitación de funciones cognitivas en pacientes con limitaciones motrices o enfermedades neurodegenerativas<sup>3</sup>. Con el objetivo de familiarizarse con el potencial P300, se hará un breve referencia a este potencial.

El potencial evocado P300 es un pico de voltaje positivo ocurrido a los 300 milisegundos posteriores a la aparición de un estímulo infrecuente e inesperado y por lo tanto saliente en términos atencionales<sup>4</sup>. El paradigma de deletreo con P300 es una aplicación del paradigma original<sup>6</sup> y consiste en observar una matriz de letras que destellan aleatoriamente, el usuario debe prestar atención y contar las veces en que aparezca una letra, la interfaz BCI podrá registrar y clasificar los potenciales P300 derivados de la tarea.

La tarea de deletreo con el paradigma P300 ha sido usado en diversos estudios<sup>7</sup>. Los autores evaluaron la precisión en el deletreo comparando dos tipos de tareas, en la primera se presentaron los caracteres en una matriz de filas y columnas (FC) de 6 x 6, en el segundo se presentaron las letras de manera individual (SC), el estudio contó con una muestra de 100 participantes sanos, de los cuales el 72,8% logró deletrear 5 caracteres con una exactitud del 100% en un lapso de 5 minutos con el paradigma FC, mientras que con el SC solo se obtuvo un 53,3% de exactitud en el deletreo<sup>8</sup> proponen añadir a los paradigmas convencionales un sistema de retroalimentación inmediata sobre el carácter que está siendo traducido por el software dentro de la matriz, argumentando que puede mejorar la exactitud de la tarea del 80 al 90%.

La tarea de deletreo con el paradigma P300 ha sido aplicada a casos clínicos como en este estudio<sup>9</sup> los autores utilizaron la tarea de deletreo en dos

adolescentes con daño cerebral y problemas de tono muscular, los autores comprobaron una efectividad del uso de BCI Speller del 85 al 90% con una velocidad de deletreo de 1,67 palabras por minuto. Otro estudio en la misma línea es el de Corralejo, R. et al.<sup>10</sup>, los autores diseñaron y probaron en una matriz de 3x4 con símbolos de necesidades básicas en 9 pacientes de los cuales 5 alcanzaron un porcentaje de precisión en cuanto a la selección correcta de símbolos del 65% y 3 del 85%. En la misma línea<sup>11</sup> implementaron la tarea de deletreo con P300 como una herramienta de rehabilitación en pacientes con afasia por derrame cerebral, su estudio contó con una muestra de 5 pacientes que recibieron 6 sesiones de entrenamiento y que obtuvieron como porcentaje máximo de exactitud en el deletreo de 85,2% después de la tercera sesión de entrenamiento.

En el estudio<sup>12</sup> compararon la tarea de deletreo entre adultos sanos y adultos con discapacidad motora, los autores tomaron una muestra de 30 participantes divididos en dos grupos, sanos y con discapacidad, y evaluaron su desempeño en una tarea de deletreo obteniendo como resultado que los adultos sanos alcanzaran una exactitud del 91% en contraste con los adultos con discapacidad que alcanzaron un 70% luego de una sesión de entrenamiento de cinco minutos, otro estudio similar realizado<sup>13</sup>, los autores compararon el desempeño en deletreo con P300 en 14 pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y 14 participantes sanos con las mismas edades, los pacientes con ELA alcanzaron un porcentaje máximo de exactitud del 95,7% con una velocidad de deletreo de 2,1 Caracteres/Segundo (C/S) en contraste con los participantes sanos que obtuvieron un máximo de 98,8%, 2,6 C/S).

Paulatinamente se han diseñado prototipos de BCI, en diversos lenguajes de programación, con el fin de flexibilizar su uso, los autores<sup>14</sup> hacen uso del sistema de programación MATLAB para comprobar su funcionalidad con 5 participantes sanos, en sus resultados se comprueba que la aplicabilidad del prototipo muestra un desempeño en la tarea siempre por encima del 50%.<sup>8</sup> han desarrollado dispositivos de asistencia para personas con discapacidad motora, reanudando así su interacción con el mundo exterior, los autores contaron con la

información de 8 pacientes 5 hombres y 3 mujeres mayores de 50 años, dentro de los resultados obtuvo una tasa de clasificación del 99,5 %.

El presente trabajo pretende probar en estudiantes universitarios el funcionamiento de la interfaz cerebro-computador de deletreo con el potencial P300 con los programas informáticos de acceso libre OpenVibe con 16 canales y GUI con 4 canales.

## METODOLOGÍA

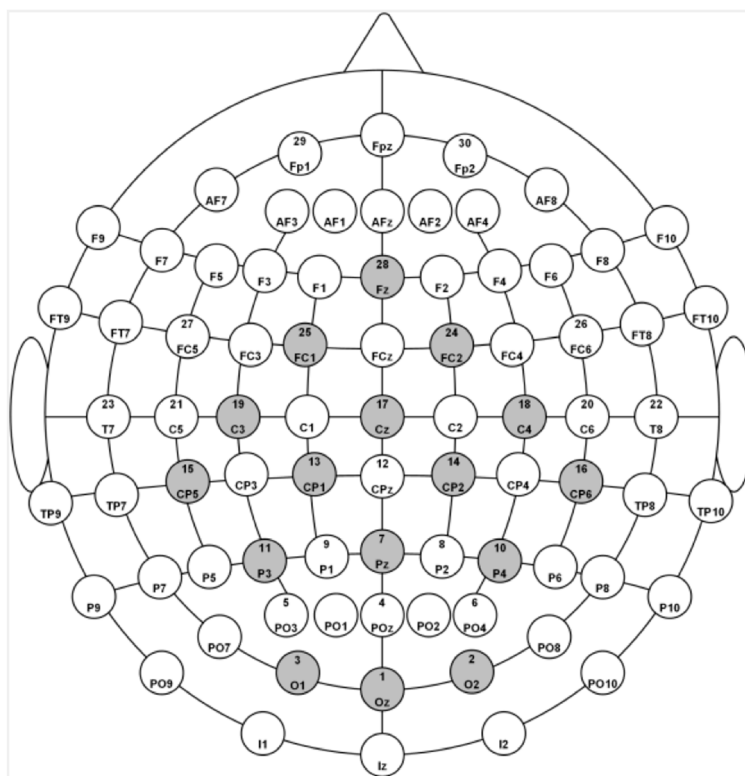
### Participantes

El grupo estuvo compuesto por 15 participantes universitarios, con una edad promedio de 25 S (3,3), 11 de los cuales fueron mujeres. Los participantes tuvieron visión normal o corregida, como criterios de exclusión, los participantes no debían padecer ninguna enfermedad neurológica o psiquiátrica, consumir medicamentos ni sustancias psicoactivas y no haber consumido café o alcohol horas previas a la toma de datos.

### Instrumentos

Para la obtención de medidas de atención se utilizó el test de atención de Rolf Brickenkamp (2012) que mide la concentración y atención selectiva de los participantes. El test también evalúa la velocidad y cantidad de estímulos que se han procesado en un determinado tiempo, con el fin de medir la intensidad de la atención. Según los resultados de la prueba D2, los participantes en promedio obtuvieron 267,4 puntos en el índice de concentración de aciertos (TA)- Comisiones, y se ubicaron en percentiles entre 83 y 97.

En relación con los registros electrofisiológicos, se utilizaron los cinco escenarios del programa OpenVibe de la siguiente manera, el escenario o registra la actividad en tiempo real del cerebro por medio de 16 electrodos (Fz, FC1, FC2, C3, Cz, C4, CP5, CP1, CP2, CP6, P3, Pz, P4, O1, Oz, O2) (figura 1) y con el amplificador V-Amp. Con la tarjeta Open Ganglion BCI se registra la actividad cortical con 4



**Figura 1.** Montaje de los 16 electrodos en el sistema V-AMP 16 y montaje de los 6 electrodos (color rojo) en el sistema Open Ganglion BCI.

electrodos ubicados en cuero cabelludo (Fz, Cz, Pz y Oz) un electrodo de referencia y otro de tierra.

El escenario 1 se utiliza para entrenamiento, el participante debe llevar su atención a la letra resaltada en azul que ha determinado el programa y contar el número de veces que esta aparezca. El escenario 2 se utiliza para filtrar los datos con el filtro X Dawn, y el escenario 3 para entrenar el clasificador el cual va a ordenar los potenciales en P300 y no P300. Se iniciará el deletreo si el participante alcanza un 90% de precisión en la clasificación, de lo contrario se utilizará el escenario 4 para reentrenar. Una vez el participante alcance el porcentaje de clasificación exigido, se le pedirá que deletree de manera libre con el mismo escenario 4.

## Procedimiento

Se obtuvo el consentimiento informado de los participantes y el proyecto fue aprobado por el comité de ética de la Facultad. Los participantes recibieron las indicaciones para la presentación del test de Atención D2 en el cual debía cancelar las letras d que tenía dos puntos arriba y dos puntos abajo. (‘‘d, d .. ) y no cancelar las letras que tuvieran un apóstrofe arriba o abajo o una letra diferente a la letra d. Para la segunda sesión los participantes debieron realizar una tarea de deletreo en una habitación insonorizada y con luz atenuada. En cada ensayo, el participante veía en el monitor una matriz de 6 filas y 6 columnas con el alfabeto y números. Se realizaba un ensayo donde las letras eran presentadas de manera aleatoria; después de esto, se daba inicio a un segundo ensayo donde el participante debía esco-

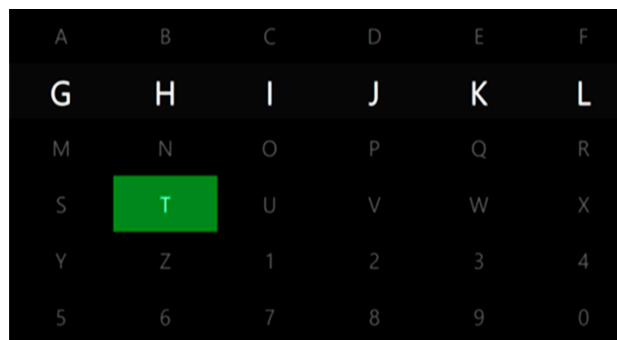
ger una frase de 10 letras. El paradigma consistía en estar atento al destello de la letra marcada o escogida como objetivo, la ejecución de la tarea tardaba 10 minutos, mostrándose un total de 240 estímulos al participante; al finalizar, el programa hacía una retroalimentación de la letra que había registrado mostrándola en color verde (figura 2). Si el participante no lograba deletrear todas las letras presentadas, debía realizar de nuevo el ensayo hasta lograr un resultado del 100%. Por cada sesión el participante podía hacer dos ensayos en la misma sesión.

Cuando el participante ya había logrado entrenar su capacidad de deletreo con el equipo OPEN-VIBE-V-AMP, se procedía el entrenamiento con el equipo GANGLION, con un montaje de 4 canales Fz, Cz, Pz, y Oz.

En este sistema se registraron los datos de la misma forma que con V-AMP 16. De igual forma, se acomodaba al participante, al que se le mostraba una matriz de 6 filas y 6 columnas, El sistema mostraba la letra objetivo en color azul antes de iniciar el ensayo, cada letra tenía que aparecer 24 veces durante un minuto, llevando en total de 10 minutos la ejecución de la tarea; al finalizar el registro de cada letra, el sistema hacía una retroalimentación de la letra registrada mostrándola en color verde.

## Resultados

A continuación, en la tabla 1 se describen los aspectos demográficos de los participantes, así como sus respectivos puntajes en la prueba D2. En la tabla 2 se presentan los principales resultados obtenidos me-



**Figura 2.** Visualización de la matriz y el carácter objetivo antes del ensayo (azul) y retroalimentación del sistema después del ensayo (verde).

**Tabla 1.** Resultados de la evaluación D2 en perfil de capacidad atencional para la tarea.

Participante	Sexo	Edad	Protocolo	Índice de concentración (d2) Aciertos (TA) - Comisiones (C)	Percentil
1	hombre	30	1	252	85
2	Mujer	24	1	249	83
3	hombre	35	1	249	83
4	Mujer	25	1	286	97
5	Mujer	23	1	267	91
6	Mujer	23	1	258	87
7	Mujer	24	1	254	85
8	Mujer	25	1	293	97
9	Mujer	26	1	282	97
10	Mujer	24	1	290	97
11	hombre	24	2	262	91
12	Mujer	22	2	288	97
13	Mujer	22	2	279	97
14	hombre	24	2	251	85
15	Mujer	25	2	251	85

diante el uso del programa OpenVibe para deletreo con 16 canales. Todos los participantes que recibieron entrenamiento para el deletreo mediante el uso del V-AMP 16 lograron un porcentaje de clasificación en el entrenamiento igual o superior al 90%. Este porcentaje es el resultado de la suma entre el número de aciertos target (letra objetivo) y el número de aciertos no target (letra no objetivo) en relación con los 1440 estímulos que tenía el entrenamiento ( $100/1440 * (\text{target} + \text{no target})$ ). Este resultado es un indicativo de la precisión que tuvo cada uno de los participantes al deletrear en las 4 sesiones promedio que cada uno tuvo de entrenamiento. Como se observa en la misma tabla, los participantes lograron atender en promedio al 495 de los estímulos target frente a los cuales tenían que mantener la atención sostenida, siendo el promedio máximo de aciertos de todos los participantes de 127 estímulos sobre los 240 posibles. Respecto a los estímulos no target, los participantes lograron acertar en promedio el 99,3% de estos, siendo el promedio máximo de aciertos 1194 sobre los 1200 posibles.

En promedio los participantes lograron deletrear entre 6 y 10 caracteres, siendo el participante

8 el único que no logró deletrear una palabra completa pese a su porcentaje en la clasificación. Respecto al total de caracteres deletreados en la totalidad de ensayos, en promedio los participantes deletrearón entre 11 y 27, siendo el participante 3, quien logró mayor número de deletreos (31)

A continuación se presenta la tabla 2

En la tabla 3, se describen los principales resultados obtenidos de los 5 participantes entrenados con la tarjeta Ganglion BCI.

Todos los participantes que recibieron entrenamiento para el deletreo mediante el uso de la tarjeta Ganglion lograron una clasificación promedio en el entrenamiento igual o superior al 90%. Este resultado es un indicativo de la precisión que tuvo cada uno de los participantes al deletrear en las 3 sesiones promedio que cada uno tuvo de entrenamiento.

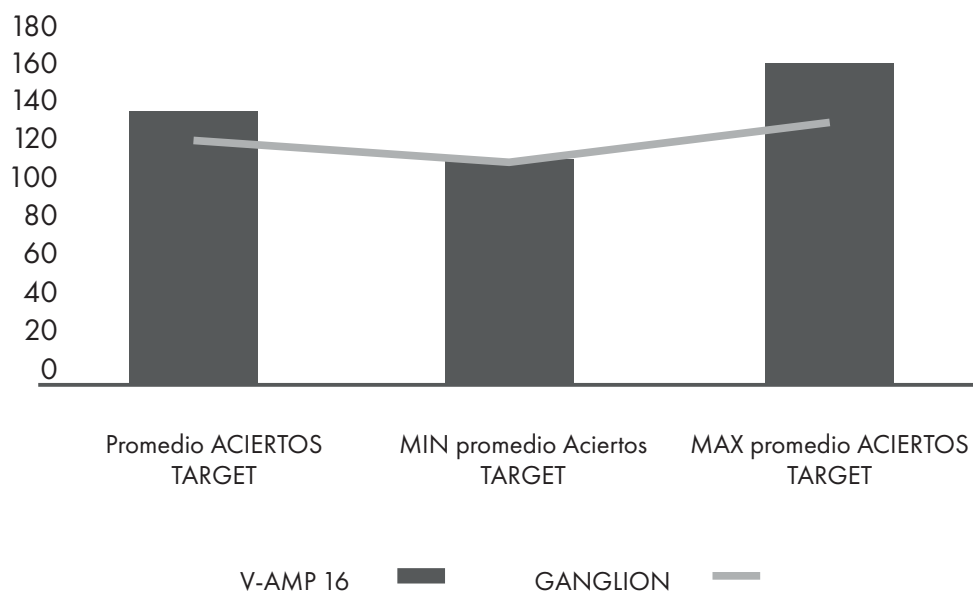
En promedio los participantes lograron deletrear entre 8 y 10 caracteres. Respecto al total de caracteres deletreados en la totalidad de ensayos, en promedio los participantes deletrean entre 13 y

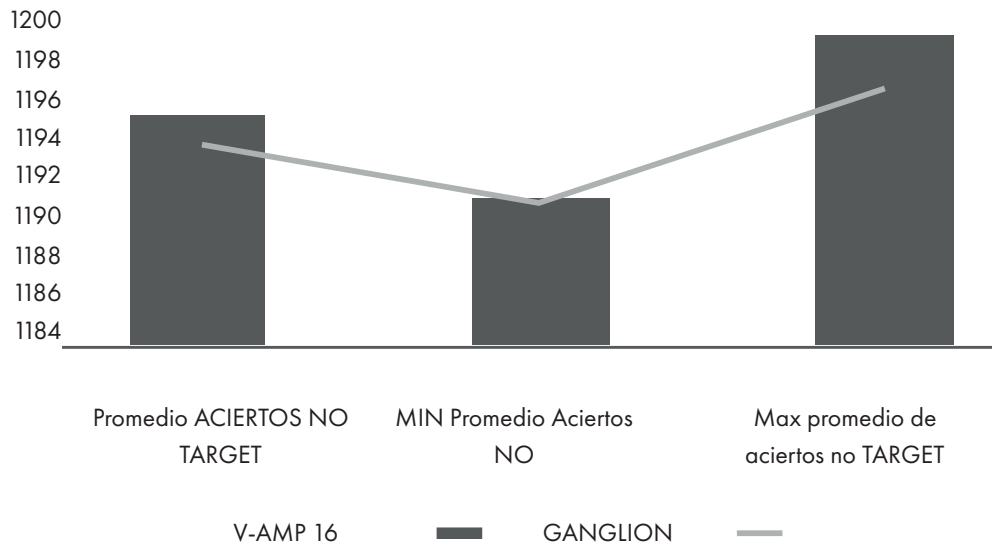
**Tabla 2.** Resumen de resultados obtenidos con 10 participantes entrenados con V-AMP 16.

Part.	Número de ensayos	Promedio de aciertos TARGET/ 240	Máximo de aciertos TARGET/ 240	Promedio aciertos NO TARGET/ 1200	Porcentaje de clasificación promedio en el entrenamiento	Palabra deletreada	Total caracteres deletreados
1	4	126	184	1193	92%	TENGOVACIO	11
2	5	145	171	1196	93%	TENGOHAMBR	30
3	5	118	140	1193	91%	TENGOSUENO	31
4	3	140	168	1195	93%	COMPUTADOR	19
5	4	104	142	1188	90%	TENGORABIA	20
6	3	129	136	1194	92%	TENGORABIA	19
7	2	136	140	1199	93%	TENGOSAENO	17
8	4	143	161	1197	93%	-	3
9	3	133	145	1194	92%	TENGORABIA	20
10	3	140	160	1197	93%	TENGOCALOR	18

**Tabla 3.** Resumen de resultados obtenidos con 5 participantes entrenados con tarjeta Ganglion con 4 electrodos

Part.	Número de ensayos	Promedio de aciertos TARGET / 240	Máximo de aciertos TARGET / 240	Promedio aciertos NO TARGET / 1200	Porcentaje de clasificación promedio en el entrenamiento	Palabra deletreada	Total caracteres deletreados
1	3	107	87	1186	90%	TENGORABIA	17
2	3	124	122	1191	91%	TENGORABIA	20
3	2	116	110	1190	91%	TENGORABIA	20
4	2	125	117	1196	92%	TENGORABIA	10
5	4	117	98	1197	91%	TENGORABIA	25

**Figura 3.** Comparación de aciertos TARGET entre V-AMP 16 y Tarjeta Ganglion



**Figura 4.** Comparación de aciertos NO TARGET entre V-AMP 16 y Tarjeta Ganglion

24, siendo el participante 4, quien logró mayor número de caracteres deletreados

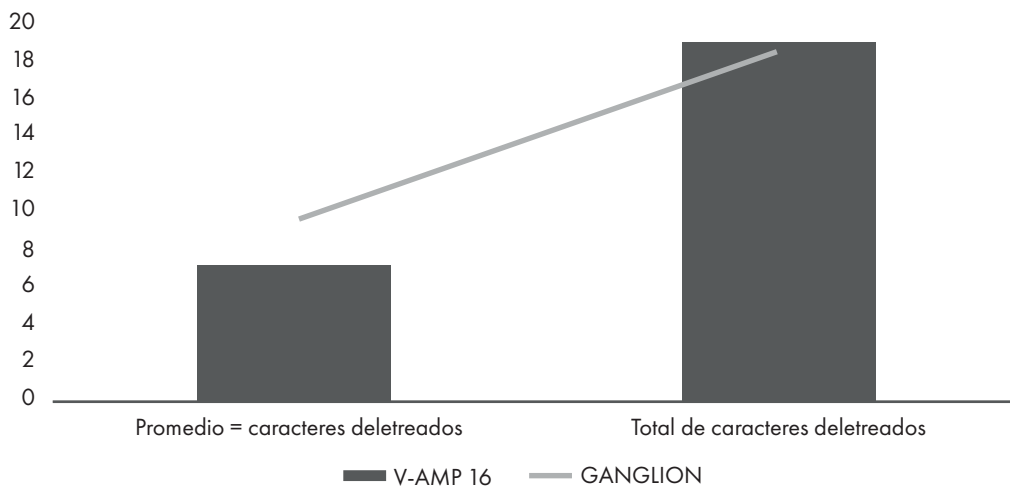
Al comparar los resultados obtenidos por los participantes entrenados con el sistema VAMP y la Tarjeta Ganglion, respecto al promedio de aciertos se evidencia que no hay diferencias marcadas entre los dos sistemas (ver figura 3)

Tampoco se observan diferencias (ver figura 4) al comparar los aciertos no target entre el V-AMP 16 y la tarjeta Ganglion. Sin embargo, la tendencia muestra que el promedio de aciertos no target es mayor en el grupo de participantes entrenados con el V-AMP.

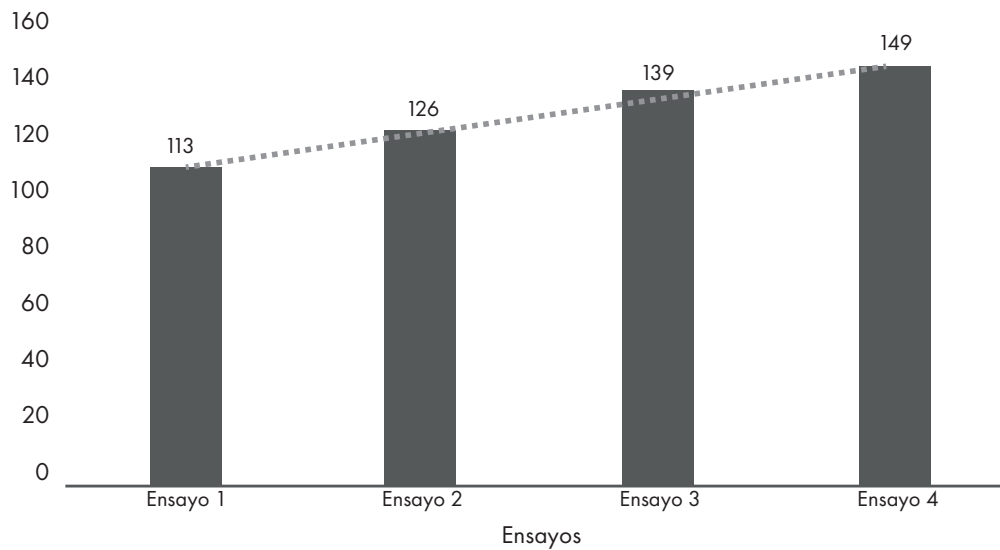
Al comparar el promedio y total de caracteres deletreados por los dos grupos, se evidencia una tendencia de mayor promedio de caracteres deletreados en los participantes entrenados con la tarjeta Ganglion (ver figura 5)

Respecto al mantenimiento del aprendizaje obtenido en cada entrenamiento, como se observa en la figura 6 el promedio de aciertos de cada participante se mantuvo durante las diferentes sesiones de entrenamiento.

Con el fin de identificar la aparición de la onda P300 durante el entrenamiento de los participantes



**Figura 5.** Comparación entre V-AMP 16 y Tarjeta Ganglion en relación con el deletreo de caracteres

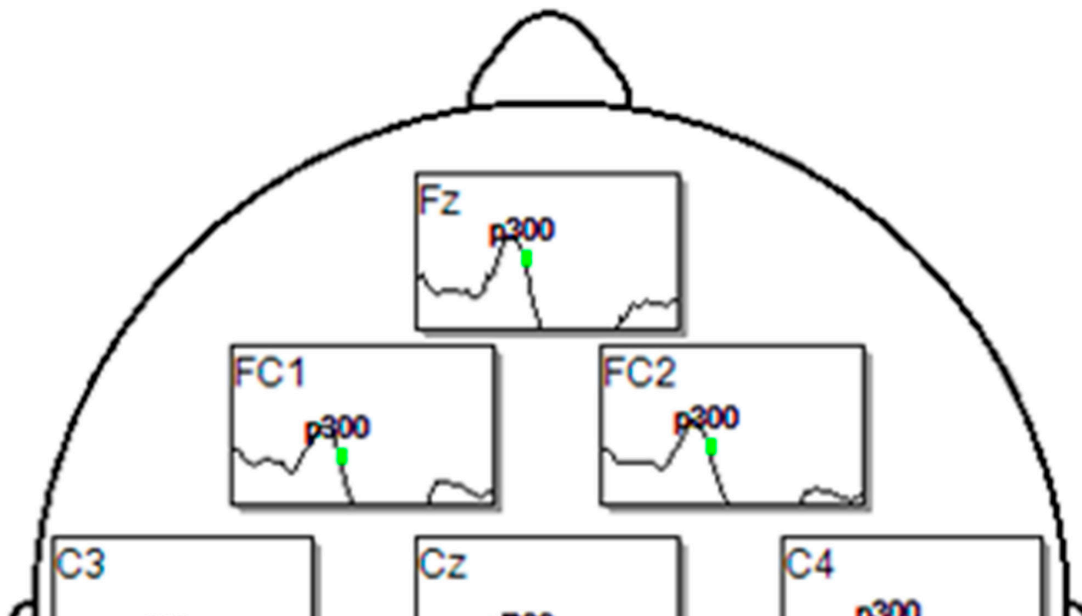


**Figura 6.** Promedio de aciertos de los 15 participantes en relación con los ensayos

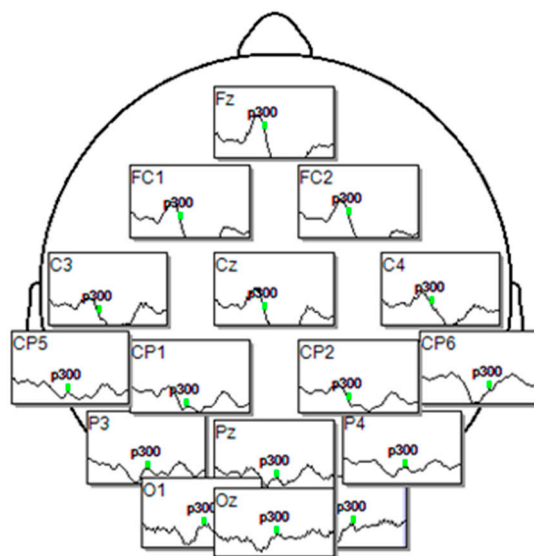
y descartar la aparición o mediación de artefactos, se analizó la información obtenida mediante el programa OpenVibe y el programa Brain Vision Analyzer. En la figura 7 se puede evidenciar la aparición de onda P300 en diferentes canales en donde se registró la señal durante la ejecución de la tarea. Esta onda aparece usualmente 300 ms después de la estimulación visual, hecho que se evidencia en

diferentes canales analizados y promediados en los estímulos target, frente a los cuales cada participante debía mantener la atención sostenida y focalizada ignorando la aparición de estímulos no target.

Los principales canales, donde se evidenció actividad P300 son FZ, CZ, FC1 y FC2 tal como se muestra en la figura 7. Los cuales corresponden



**Figura 7.** Ejemplo en la detección de picos P300 en el análisis de entrenamientos realizados con V-AMP 16 con un participante del estudio



**Figura 8.** Resumen e identificación de canales donde se identificó presencia de onda P300 en la ejecución

en su mayoría a la línea central en donde se espera mayor actividad P300 en relación con las tareas ejecutadas durante los entrenamientos.

Los principales canales, donde se evidenció actividad P300 son FZ, CZ, FC1 y FC2 tal como se muestra en la figura 8. Los cuales corresponden en su mayoría a la línea central en donde se espera mayor actividad P300 en relación con las tareas ejecutadas durante los entrenamientos.

## DISCUSIÓN

Este estudio tuvo como objetivo comprobar la usabilidad de una interfaz cerebro computador con un montaje de 16 canales y el amplificador V-Amp y un montaje de 4 canales y una tarjeta Ganglion BCI, en una tarea de deletreo con P300 en un grupo de estudiantes universitarios. Los protocolos usados resultan ser efectivos para entrenar a participantes sanos en la tarea de deletreo, a través de un paradigma de señales Odball.

Estos hallazgos ya se han reportado en la literatura en estudios como el de García Cossio et al.<sup>9</sup> que, aunque cuentan con protocolos diferentes hacen uso de paradigmas similares de captura de señales biológicas y análisis de las mismas para el montaje de 16 canales. En cuanto a la precisión

del software en ambos protocolos, y a pesar de la ausencia de diferencias significativas entre el desempeño en la tarea entre los montajes de 16 y 4 canales, se puede afirmar que tanto el hardware como el software vinculado al protocolo cuenta con el grado suficiente de precisión para desempeñarse de manera óptima en el deletreo.

Se considera que es posible probar el protocolo en otras poblaciones, para estimar su desempeño en pacientes con afasia tipo 1, síndrome de cautiverio, parálisis cerebral y esclerosis lateral amiotrofia. En este punto es importante destacar que los resultados también señalan la necesidad de que las condiciones cognitivas subyacentes al proceso de atención deben encontrarse en condiciones óptimas, como lo sugieren Ruchika Wasu, Deepak Kapgate<sup>8</sup> la precisión de los resultados en el deletreo, dependen de la amplitud del potencial P300.

Como proyecciones futuras se propone recrear los resultados obtenidos en poblaciones con deterioro cognitivo de diferentes patologías, así como configurar el software para optimizar los tiempos de la tarea. Se propone igualmente realizar interfaces de comunicación entre un computador que registre la señal electroencefalográfica, permita entrenar, reentrenar y deletrear y enviar estos datos a teléfonos inteligentes.

*Conflicto de intereses*

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

*Financiamiento*

Este trabajo fue financiado con el contrato 234-2019 de la convocatoria convocatoria Jóvenes investigadores e innovadores MinCiencias.

**REFERENCIAS**

1. Singh, S. A., Meitei, T. G., Devi, N. D., & Majumder, S. (2021). A deep neural network approach for P300 detection-based BCI using single-channel EEG scalogram images. *Physical and Engineering Sciences in Medicine*, 44(4), 1221-1230.
2. Kundu, S., & Ari, S. (2021). Brain-Computer interface speller system for alternative communication: a review. *IRBM*.
3. Lotte, F., Bougrain, L., Cichocki, A., Clerc, M., Congedo, M., Rakotomamonjy, A., & Yger, F. (2018). A review of classification algorithms for EEG-based brain-computer interfaces: a 10 year update. *Journal of neural engineering*, 15(3), 031005.
4. Rezeika, A., Benda, M., Stawicki, P., Gemblar, F., Saboor, A., & Volosyak, I. (2018). Brain-computer interface spellers: A review. *Brain sciences*, 8(4), 57.
5. Moreno, I., Batista, E., Serracin, S., Moreno, R., Gómez, L., Serracin, J., ... & Boya, C. (2019). Los sistemas de interfaz cerebro-computadora basado en EEG: características y aplicaciones. *I+ D Tecnológico*, 15(2), 13-26.
6. Farwell, L. A., and Donchin, E. (1988). Talking off the top of your head: toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 70, 510-523. doi: 10.1016/0013-4694(88)90149-6
7. Guger, C., Daban, S., Sellers, E., Holzner, C., Krausz, G., Carabalona, R., ... & Edlinger, G. (2009). How many people are able to control a P300-based brain-computer interface (BCI)? *Neuroscience letters*, 462(1), 94-98.
8. Ruchika W, Deepak K, (2015). P300 Speller with enhanced accuracy in brain computer interface. *International journal of advance research in science and engineering* 1 (4)
9. García Cossio, E., Fernandez, C., Gaviria, M. E., Palacio, C., Alvarán, L., & Torres Villa, R. A. (2011). Interfaz cerebro computador basada en P300 para la comunicación alternativa: estudio de caso en dos adolescentes en situación de discapacidad motora. *Revista Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia*, (60), 223-231.
10. Corralejo, R., Álvarez, D., & Hornero, R. (2015). Evaluación de un sistema BCI de control doméstico basado en potenciales P300 aplicado a usuarios con discapacidad grave.
11. Kleih, S. C., Gottschalt, L., Teichlein, E., & Weillbach, F. X. (2016). Toward a P300 based brain-computer interface for aphasia rehabilitation after stroke: presentation of theoretical considerations and a pilot feasibility study. *Frontiers in human neuroscience*, 10, 547.
12. Ortner, R., Aloise, F., Prückl, R., Schettini, F., Putz, V., Scharinger, J., ... & Guger, C. (2011). Accuracy of a P300 speller for people with motor impairments: a comparison. *Clinical EEG and neuroscience*, 42(4), 214-218.
13. McCane, L. M., Heckman, S. M., McFarland, D. J., Townsend, G., Mak, J. N., Sellers, E. W., & Vaughan, T. M. (2015). P300-based brain-computer interface (BCI) event-related potentials (ERPs): People with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) vs. age-matched controls. *Clinical Neurophysiology*, 126(11), 2124-2131.
14. Villa, R. A. T., Clavijo, C. A., Gutiérrez, A. P., & Cossio, E. G. (2009). Diseño y construcción de un prototipo de interfaz cerebrocomputador para facilitar la comunicación de personas con discapacidad motora.

# Síndrome de Klinefelter e imputabilidad: Estudio de un caso desde la evaluación neuropsicológica forense

David González Trijueque<sup>1</sup> Laura González Guerrero<sup>2</sup> y Víctor Dujo López<sup>3</sup>

## RESUMEN

*La neuropsicología forense es una disciplina que surge de la interacción de la psicología forense y la neuropsicología clínica. Esta subespecialidad ofrece a los operadores jurídicos distintas herramientas desde postulados científicos que pueden resultar de utilidad en la toma de una decisión judicial motivada; de hecho, el objeto de la neuropsicología forense radica en la realización y sustentación de evaluaciones periciales practicadas sobre personas de interés para la Administración de Justicia. En el presente artículo, se proporciona un modelo de informe pericial relacionado con un supuesto de imputabilidad penal, por un delito de daños contra la propiedad ajena, realizado sobre un sujeto con una anomalía genética, concretamente un Síndrome de Klinefelter con una variante atípica (48, XXYY). Atendiendo al objeto pericial, se utilizó metodología propia de la neuropsicología para complementar la evaluación psicológica solicitada, mostrándose como una herramienta de gran interés a la hora de valorar una simulación (tanto de problemas amnésicos como una exageración de sus limitaciones cognitivas) y una afectación de sus capacidades volitivas respecto a una posible presencia de problemas de impulsividad, todo ello en relación a los hechos enjuiciados. Los resultados obtenidos y las conclusiones alcanzadas reflejan la utilidad de la neuropsicología forense como recurso de interés en el ámbito pericial, en este caso, en un supuesto de valoración de la imputabilidad.*

## Palabras clave:

neuropsicología forense, imputabilidad, simulación, Síndrome de Klinefelter.

<sup>1</sup> Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Madrid. Universidad Francisco de Vitoria.

<sup>2</sup> Centro de Investigación en Ciencias Forenses y de la Seguridad de la Universidad Autónoma de Madrid. Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Madrid.

<sup>3</sup> Universidad Complutense de Madrid. Universidad Francisco de Vitoria.

## INTRODUCCIÓN

La sentencia de la Corte de Apelación de Trieste (Italia) reavivó el debate en materia de genética criminal al aplicarse una eximente incompleta a Abdelmalek Bayout, al tenerse en cuenta que el imputado, junto con otro material probatorio (alteración psicótica de tipo delirante, trastorno de personalidad y una capacidad intelectual por debajo de su grupo de referencia), presentaba anomalías en 5 genes asociados al comportamiento violento, incluyendo el gen asociado a la codificación del neurotransmisor responsable de la metabolización de la enzima MAOA (1) (2).

Es importante remarcar que el argumento de la vulnerabilidad genética en la fundamentación solo es una variable más dentro de un conjunto de criterios, como son los contextuales (historia de aprendizajes y de socialización en relación a eventos estresantes) y los psicológicos (trastorno de personalidad, psicosis y mala adherencia al tratamiento) (2). Por lo tanto, es necesario partir de la premisa de que la información genética constituye una predisposición que no puede entenderse como un elemento probatorio único. La correlación de determinados genes con la conducta agresiva no puede contemplarse sin tener en cuenta factores ambientales y conductuales específicos del hecho delictivo concreto (1) (2).

Este debate conecta con la polémica determinismo-indeterminismo. Una postura habitual es la del determinismo indeterminado cuyo postulado principal es la idea de que, a pesar de que el comportamiento humano está condicionado por múltiples factores internos y externos, las personas en condiciones normales somos capaces de valorar, decidir y elegir en consecuencia. Es decir, el comportamiento humano está vinculado a una predisposición, pero no existe un determinismo, por lo que ante una situación concreta tiene un margen de libertad para interactuar. Por lo tanto, un acto libre es aquel que se da más allá de esos condicionantes, introduciendo el sujeto un factor *ex novo* en la decisión (3).

En este escenario, en los últimos años el papel de la neuropsicología forense y la neurociencia ha ganado relevancia en la Administración de Justicia (4) (5). La neuropsicología forense es una

subespecialidad emergente que conlleva la aplicación de la neuropsicología clínica en el campo legal, respondiendo a las preguntas que se dan en el contexto jurídico a través de métodos de evaluación neuropsicológica. Concretamente en la jurisdicción penal la neuropsicología forense puede ocuparse de la valoración del sujeto y sus repercusiones en materia cognoscitiva, motivacional y decisional en el momento de cometer el delito. Por lo tanto, esta evaluación va a abarcar aspectos como la percepción, la comprensión e integración de la información, funciones ejecutivas y adaptación socio-normativa y trastornos mnésicos (6).

En este sentido, las anomalías genéticas asociadas a los cromosomas sexuales han despertado el interés de la genética criminal y las neurociencias, debido a su relación con las conductas antisociales y la impulsividad, destacando dentro de esta área el síndrome de Klinefelter y sus variantes asociadas. El síndrome de Klinefelter (SK) fue descrito por vez primera en 1942 por el Dr. Harry Klinefelter, un endocrinólogo estadounidense que identificó una cohorte de características pospuberales en varones que presentaban infertilidad por ausencia de espermatogénesis, hipogonadismo, azoospermia, ginecomastia y niveles elevados de gonadotropinas (7). Sin embargo, no fue hasta 1959 cuando se descubrió la etiología genética de dicho síndrome, la cual recaía en la adición de un cromosoma X en los hombres que lo padecían (47, XXY). En el SK existe un cromosoma X en exceso (47, XXY) en el 75% de los casos diagnosticados, si bien es aplicable el concepto a otras fórmulas cariotípicas que suponen un 5% de los casos diagnosticados con exceso de más de un cromosoma X (e.g. Tetrasomía 48, XXXY; tetrasomía 48, XYY; pentasomía 49, XXXXY). También son muy frecuentes las formaciones en mosaico (un 20% de los casos diagnosticados); la más frecuente de todas es, sin duda, 46, XY/47, XXY; aunque también se encuentran casos con 46, XY/48, XXXY, e incluso pacientes con tres líneas celulares distintas (46, XY/47, XXY/48, XXXY), entre otras. Existe una relación directa entre el número de cromosomas X presentes y la gravedad del cuadro, incluido el retraso mental (8), tratándose de la primera anomalía cromosómica sexual descrita en varones, además de ser la más frecuente en humanos (9) (10).

La incidencia del SK se sitúa en la población general entre uno y dos de cada mil varones nacidos vivos según estudios de recién nacidos y rara vez da lugar a abortos espontáneos; sin embargo, existe una tasa mucho más baja de diagnóstico en la población general (11) (12); de hecho, apenas un 10% de los casos identificados de XXY se diagnostican prenatalmente, mientras que el 3% se identifican antes de los dieciocho años debido a retrasos en el desarrollo y problemas de conducta, el 2% se diagnostican en la adolescencia debido a hipogonadismo o ginecomastia, el 17% restante se diagnostica en la edad adulta debido a hipogonadismo o infertilidad, lo que deja al 68% restante de hombres con XXY sin diagnosticar a lo largo de su vida (12). Se considera que esta baja frecuencia de verificación se debe en parte al amplio espectro de características físicas y hallazgos psicológicos observados en el fenotipo clínico de XXY (12). Además, esta

incidencia varía de forma importante en determinados grupos poblacionales; por ejemplo, en varones adultos con infertilidad puede llegar a ser de 1/10, y en población con discapacidad psíquica podemos hablar de una incidencia de 1/100 (10). Aunque cada vez son más los casos diagnosticados prenatalmente, es la aparición de ciertos indicadores (e.g. niño con retraso leve en el aprendizaje y/o en su desarrollo, niño con comportamiento inmaduro, adolescente con testículos pequeños, adulto con hábito eunucoide, ginecomastia y escaso desarrollo muscular, adulto con infertilidad) lo que suele derivar en la realización de estudios genéticos definitivos. En todo caso, el diagnóstico se realiza tras realización de cariotipo o *CG-arrays* tras consultar al médico por presentar el varón algunas de las características físicas asociadas más comúnmente a este síndrome, las cuales se presentan a continuación (Tabla 1):

**Tabla 1.** Características frecuentemente asociadas al SK

Aspecto físico	Esfera sexual	Mayor riesgo a padecer problemas de salud
Altos	Infertilidad	Crisis epilépticas
Piernas relativamente largas	Ausencia de espermatogénesis	Enfermedades autoinmunes (diabetes, artritis reumatoide, tiroiditis, lupus eritematoso)
Poco vello	Hipogonadismo	Osteoporosis
Ginecomastia	Azoospermia	Escoliosis
Escaso desarrollo de caracteres sexuales secundarios	Niveles altos de gonadotropinas	Displasia articulación del codo
Alto nivel de tejido adiposo en glúteos y caderas	Niveles bajos de testosterona	Clinodactilia 5º dedo manos
Poco desarrollo muscular (cansancio)	Bajo interés sexual	Enfermedades varicosas
		Úlceras extremidades inferiores

Pero al margen de las características más físicas, el fenotipo clínico del SK también implica características propias del neurodesarrollo, así como de tipo psicológico (9) (10) (12). De este modo, y en relación con aspectos relacionados con el neurodesarrollo, entre los problemas más habituales se encuentran los problemas en el habla y en la adquisición del lenguaje (e.g. dislalias, disfasias, déficit semántico-pragmático), incluso pueden existir rasgos de trastorno del espectro autista (13). El trastorno del aprendizaje de la lectura, incluyendo la dislexia, resulta frecuente (14), lo cual unido a los problemas de comportamiento asociados, hace que un número significativo de casos sean detectados en el entorno escolar (15). Por otra parte, a nivel

intelectual, la mayoría de los SK presentan una capacidad intelectual aparentemente normal, si bien, el coeficiente intelectual de estos individuos suele ser, ligera, pero significativamente, inferior que el de los varones con cromosomas normales, llegando un 25% a presentar algún tipo de retraso significativo, el cual puede ser discreto o más acentuado (16). Por ello, tradicionalmente se ha considerado que el rendimiento cognitivo de los SK se representa con una distribución normal (14), pero con la puntuación media ligeramente desplazada hacia la izquierda. Esto demuestra que el espectro de habilidades cognitivas entre los individuos con XXY se superpone estrechamente al de la población general, pero con un porcentaje ligeramente mayor de

la población con puntajes en los rangos promedio bajo y límite. En términos generales, el CI manipulativo suele ser superior al CI verbal (16).

Asimismo, los trastornos del comportamiento son frecuentes en el SK (12), especialmente aquellos aspectos relacionados con la inmadurez, inseguridad, timidez, y poca capacidad de juicio. A estos individuos les cuesta relacionarse con sujetos de su grupo de edad y pueden tener problemas de adaptación social. Asimismo, en el SK existe una tendencia a padecer trastornos interiorizantes (17), ansiedad, depresión y fundamentalmente inestabilidad emocional, rasgo caracterológico relativamente estable que conlleva inseguridad, tasas elevadas de ansiedad, estado continuo de preocupación y sintomatología psicósomática (e.g. cefaleas, dolor abdominal). Su personalidad suele ser pasiva, con marcada introversión por su baja autoestima e inmadurez, especialmente en el plano psicoafectivo. Los problemas de impulsividad son relativamente habituales en SK, si bien la agresividad resulta muy infrecuente y está sobre todo asociada a variantes poco habituales del SK (e.g. 48, XXYY) (18) (19) (20) (21) (22) (23). También han sido descritos casos de SK con trastornos psiquiátricos graves de tipo psicótico (con alucinaciones e ideas delirantes) y afectaciones graves de memoria (24) (25).

Por otra parte, a nivel neuropsicológico, el SK se asocia habitualmente con déficits cognitivos leves y dificultad en coordinación gruesa, lo que les hace parecer torpes (26) (27). Asimismo, se ha informado que las personas con SK pueden presentar déficits relacionados con las funciones ejecutivas, como menor velocidad de procesamiento verbal, dificultades en el razonamiento relacional y peor rendimiento en memoria de trabajo (28). Algunos resultados obtenidos sugieren que los SK tienen habilidades de razonamiento no verbal intactas, pero que presentan una dificultad para codificar la información verbal en la memoria de trabajo, lo que puede ser la base de sus deficiencias ejecutivas y lingüísticas. Además, uno de los padecimientos más frecuentes del SK es la disfunción frontal-ejecutiva relacionada con TDAH, especialmente en su forma sin hiperactividad (TDA), lo que contribuye negativamente a una peor resolución de los problemas del aprendizaje de la lectura y finalmente a la autoestima y al aumento del estrés y la

ansiedad. Muchas veces, estas dificultades se aprecian más con el aumento de edad y, por ende, de dificultades académicas en función del nivel de estudios que se proponga alcanzar el sujeto. Además, el TDAH/TDA puede empeorar las habilidades sociales en individuos que acostumbran a ser tímidos y con frecuencia ansiosos socialmente. Esto sugiere que las deficiencias cognitivas más graves probablemente se asocien con una mayor presencia de trastornos emocionales y del comportamiento en XXY, si bien la relación entre estos factores requiere una mayor exploración (12).

A modo de conclusión, se puede señalar que, aunque la fisiopatología que hay detrás del SK no es bien conocida, todo hace indicar que son las distintas configuraciones genéticas las inciden de forma decisiva en las manifestaciones fenotípicas del síndrome (29), por lo que se necesita investigación futura para comprender mejor cómo estos factores interactúan e influyen en los resultados de los adultos, y para identificar intervenciones para prevenir o tratar estas dificultades.

El presente artículo tiene como finalidad la presentación de un caso de evaluación clínica y neuropsicológica forense de un individuo con diagnóstico de Síndrome de Klinefelter (SK), variante atípica (48, XXYY), en un supuesto de delito de daño contra la propiedad ajena. El objetivo principal es describir los aspectos centrales de la metodología forense y la integración de pruebas neuropsicológicas para la medición del constructo impulsividad, debido a las implicaciones en los aspectos volitivos y motivaciones en materia de imputabilidad.

El aspecto diferenciador de este tipo de evaluaciones es la incorporación de pruebas de rendimiento neuropsicológico como complemento a las pruebas de evaluación clínico-forenses tradicional y el análisis funcional de la conducta problema.

Asimismo, el estudio de caso aporta un gran valor práctico debido a la escasez de supuestos publicados relacionado con alteraciones genéticas y delincuencia en el contexto español e internacional. Debido al papel cada vez más relevante de las neurociencias y el uso de la neuroimagen en el

contexto legal es necesario profundizar en aspectos éticos y técnicos para poner en valor el alcance y las limitaciones de este tipo de argumentos.

Para tal fin se presentará un breve resumen del caso, la metodología de evaluación aplicada y proceso inferencial y fundamentación seguido para conectar los resultados obtenidos con la demanda judicial (valoración de las capacidades cognoscitivas y volitivas del sujeto). De especial relevancia es la triangulación de las entrevistas y las pruebas con la información contenida en el expediente y el trabajo desde el contraste de hipótesis (posible simulación, exageración de síntomas).

## METODOLOGÍA

### Breve descripción del caso

Se solicita la evaluación psicológica forense del peritado para valorar la posible afectación de las capacidades cognoscitivas y volitivas en el momento de la comisión delictiva (daños contra la propiedad ajena: destrozos en vehículos cercanos a su casa). El peritado es un varón con Síndrome de Klinefelter (SK), variante atípica (48, XXYY). En el caso presente este síndrome lleva aparejado problemas de conducta y una marcada tendencia a la impulsividad.

### Metodología clínica neuropsicológica

Para la evaluación se ha seguido una aproximación multimétodo-multifFuente que implica la integración de la información obtenida en las entrevistas y observación (4 horas), terceros informadores, estudio de la documental (vaciado de autos) y los resultados obtenidos en las pruebas clínicas y neuropsicológicas aplicadas.

#### Pruebas psicológicas

- Escala de impulsividad de Plutchnik (30)
- *Inventario Estructurado de Simulación de Síntomas (SIMS)* (31). Instrumento de *screening* para la detección de simulación de sintomatología psicopatológica y neurocognitiva.
- Inventario de Evaluación de la Personalidad (PAI) (32). Permite la evaluación de las

características de la personalidad más relevantes, así como una evaluación comprensiva de la psicopatología en adultos. En la presente evaluación, se administró la versión breve de la prueba (i.e. 165 ítems).

#### Pruebas neuropsicológicas

- *Screening* del Deterioro Cognitivo (SCIP-S) (33). Prueba breve dirigida a evaluar la presencia de déficits cognitivos que más frecuentemente presentan los adultos con algún tipo de alteración cognitiva: memoria, atención, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento.
- Test de inteligencia no verbal (TONI-4) (34). Instrumento que permite la evaluación individual de la inteligencia general mediante estímulos no verbales. En la presente evaluación se administró la forma A.
- Test de Colores y Palabras (STROOP) (35). Detección de problemas neuropsicológicos y daños cerebrales. Permite evaluar el fenómeno de la interferencia, íntimamente ligado a procesos de control inhibitorio.
- Test de Simulación de Problemas de Memoria (TOMM) (36). Detección de la simulación, permite determinar la naturaleza simulada o genuina de los problemas de memoria.
- Subprueba dígitos. Escala de Inteligencia Wechsler para adultos - IV (37). La subprueba administrada, dígitos, corresponde a la escala de memoria de trabajo y está formada por tres tareas que se aplican por separado (orden directo, orden inverso, orden creciente).
- Test del trazado (TMT) (38). Evaluación de la flexibilidad mental y velocidad psicomotora.
- Test de copia de una figura compleja (39). Evaluación de la capacidad visoperceptiva y visomotora y de la memoria visoespacial.
- Subpruebas “búsqueda de llaves” y “mapa del zoo”. Evaluación conductual del síndrome disejecutivo (BADS) (40). Predice problemas de la vida diaria asociados con el síndrome disejecutivo, que incluye trastornos de planificación, organización, solución de problemas y atención.

## INFORME NEUROPSICOLÓGICO FORENSE

**PERITADO: FREDDIE PARRA WILCHES<sup>1</sup>.** Nacido en Madrid el 10/6/2004. Síndrome de Klinefelter (SK), variante atípica (48, XXYY). 55% discapacidad. Investigado por hechos cometidos el 14/8/2022.

### OBJETO PERICIAL

A petición del Juzgado de lo Penal correspondiente, mediante oficio fechado el 3/3/2023 se solicita: *“Evaluar el estado psicológico del investigado en relación a los hechos denunciados y determinar si sus capacidades cognitivas y/o volitivas pudieran estar afectadas en relación a los mismos, describiendo su personalidad, capacidad intelectual y posibles problemas de impulsividad y memoria”.*

### DESCRIPCIÓN DE LOS HECHOS QUE MOTIVAN EL INFORME

Según consta en atestado policial nº 14.073/22 instruido en comisaría del Cuerpo Nacional de Policía el 14/8/2022, ese mismo día comparecieron dos agentes para hacer entrega de una antena de radio y una maneta de puerta, ambos accesorios de automóvil, y presentaron en calidad de detenido a D. Freddie Parra Wilches, de nacionalidad española y nacido el 10/6/2004, dando cuenta sobre hechos ocurridos esa mañana a las 8.15 horas en vía pública urbana. Señalaron los declarantes que mientras se encontraban realizando funciones de prevención de la seguridad ciudadana en vehículo policial rotulado fueron requeridos tras llamada telefónica de un ciudadano que informó que un varón joven, del cual aportó una descripción al respecto, estaba realizando daños a vehículos estacionados en su zona de residencia. Una vez en el lugar indicado, lugar al que llegaron apenas dos minutos después por encontrarse muy próximos, los agentes intervinientes pudieron observar a un varón agazapado y escondido tras un vehículo cuya descripción y la de su vestimenta coincidían

con la facilitada. Cuando los agentes procedieron a dar el alto al sujeto, éste se mostró colaborador y se identificó, no mostrando oposición en ningún momento. Tras ser interrogado, manifestó que no sabía lo que le había pasado, que se enfadó mucho y había golpeado varios vehículos (aparcados frente al portal de su domicilio) sin motivo alguno, indicando que padece una grave enfermedad que no precisa. Los agentes observaron en las proximidades una antena de radio de un vehículo, así como la maneta de apertura de plástico negro de otro; además, pudieron observar como cuatro vehículos, entre ellos los dos anteriormente señalados, presentaban daños en los laterales izquierdos, concretamente daños en espejos retrovisores y brazos limpiaparabrisas (que estaban fracturados), diversos arañazos y golpes en las puertas.

Durante el interrogatorio policial, se personó un varón de mediana edad que manifestó ser el dueño de uno de los vehículos dañados, indicando que cuando estacionó su coche el día anterior, éste se encontraba en perfectas condiciones, por lo que mostró su intención por denunciar los hechos, añadiendo que no conocía a los dueños de los otros tres vehículos dañados. Asimismo, dicho individuo reconoció al detenido como vecino de su bloque de viviendas, sin existir relación entre ellos. Por todo ello, se procedió a la detención de D. Freddie Parra Wilches, quien carecía tanto de antecedentes policiales como penales previos.

El 15/8/2022, el Sr. Parra Wilches prestó declaración en el Juzgado de Instrucción correspondiente manifestando que tenía una enfermedad rara por la que recibía seguimiento por distintos servicios profesionales. Respecto a los hechos denunciados, el investigado señaló que apenas recordaba los mismos, indicando que regresaba a su domicilio tras sacar a pasear a su perro y que se enfadó mucho sin causa aparente, procediendo a dañar varios vehículos para desahogarse, no recordando más de lo ocurrido. Asimismo, declaró que no consume drogas de forma habitual, únicamente ha fumado algún *“porro”* de forma muy esporádica, reconociendo que ese día no había consumido ninguna sustancia psicoactiva. Mediante auto judicial se acordó la libertad provisional y sin fianza del Sr.

<sup>1</sup> Los datos identificativos del peritado han sido preservados para mantener su anonimato y poder analizar su caso con fines formativos y de investigación. Además, éste otorgó consentimiento escrito. El nombre reflejado en el artículo es ficticio. Se han modificado todos los datos personales o del contexto para imposibilitar la identificación del peritado.

Parra Wilches. Asimismo, los dueños de los cuatro vehículos dañados, cuya valoración total ascendía 889,24 €, denunciaron los hechos a título particular. Únicamente uno de ellos, el anteriormente señalado, conocía al investigado, describiéndole en su declaración como un joven “muy extraño”, con el que había discutido en dos ocasiones (la última vez hacía un mes aproximadamente) por no llevar al perro de su propiedad con correa en el portal de la finca.

Por último, el 21/9/2022, el Ministerio Fiscal mediante escrito de acusación pública, manifestó que los hechos descritos eran constitutivos de un delito de daños contra la propiedad ajena, no concurriendo circunstancias modificativas de la responsabilidad criminal del encausado. Asimismo, el 20/11/2022, a través de escrito de defensa del Sr. Parra Wilches, se señala que debería contemplarse la inimputabilidad del sujeto por trastorno mental transitorio al tener acreditados importantes problemas de salud documentados, los cuales podrían comprometer gravemente sus capacidades cognitivas y/o volitivas, por lo que se solicita valoración por especialista forense en psiquiatría/psicología. En el informe médico forense (fechado el 25/1/2023), se señala que el investigado presenta un SK, variante atípica (48, XXYY) que implica leve déficit intelectual y problemas de impulsividad documentados. No puede descartarse una exageración de su problemática atendiendo a la actitud mantenida durante la exploración.

### ANTECEDENTES DOCUMENTADOS DE INTERÉS

- 15/1/2009. *Informe psicopedagógico realizado por EOEP (i.e. Equipo de Orientación Educativa y Psicopedagógica). CEIP “Gloria Fuertes”, El 4 años:* Índice general cognitivo en intervalo medio-bajo (IGC: 92), con edad estimada de cuatro meses por debajo de su edad cronológica. Retraso en la forma del lenguaje, un nivel de desarrollo normal en contenido. Dispersión y falta de atención, con tendencia a evitar la tarea. Inmadurez en motricidad fina/gruesa. No siempre las respeta las normas y a veces se muestra disruptivo. Dificultad de interacción con otros niños. Modalidad educativa recomendada: Ordinaria.
- No cumple criterios para ser considerado alumno con necesidades educativas especiales (ACNEE).
- 21/1/2012. *Informe psicopedagógico realizado por EOEP (i.e. Equipo de Orientación Educativa y Psicopedagógica). CEIP “Gloria Fuertes”, 2º EP:* Dificultades de aprendizaje. Impulsividad, dificultad para afrontar el fracaso, y tendencia a evitar la tarea. Rendimiento inferior en memoria de trabajo. Índice de desarrollo neuropsicológico bajo, dificultades en memoria verbal, auditiva y memoria a corto plazo, capacidad de secuenciación y seriación, procesamiento ejecutivo y atención sostenida. Problemas de atención. Escasa colaboración. El menor presenta comportamiento disruptivo y tendencia a estar solo. Baja tolerancia a la frustración y déficit de estrategias para manejar conflictos. Escasa confianza en sí mismo, inseguro. Elevada impulsividad. Trastorno del comportamiento/emociones comienzo habitual en infancia y adolescencia. Tiene una capacidad atencional baja, compatible con TDA, que disminuye o aumenta en función de la estructuración de la actividad/tarea.
- 18/11/2014. *Informe Servicios de Neurología de hospital Universitario:* Posible TDAH tipo inatento. Supera cursos académicos con mucho esfuerzo y apoyo tanto de profesores como por parte de su madre. Se solicita cariotipo.
- 6/6/2015. *Informe Servicios de Neurología de Hospital Universitario:* Cariotipo: 48, XXYY. Síndrome de Klinefelter, variante atípica. En seguimiento por servicios de endocrinología. JC: TDAH tipo inatento. Problemas de conducta e impulsividad.
- 12/2/2016. *Dictamen técnico facultativo emitido desde Centro oficial para el reconocimiento de la discapacidad:* Discapacidad 55%. Discapacidad del sistema neuromuscular por síndrome de Klinefelter de etiología congénita. Capacidad intelectual límite por síndrome de Klinefelter de etiología congénita.
- 15/10/2018. *Informe Servicios de Neurología de Hospital Universitario:* JC: TDAH tipo inatento. Síndrome de Klinefelter, variante

atípica (48, XXYY). Problemas de conducta e impulsividad. Se pauta concerta® (i.e. metilfenidato; psicoestimulante). Ha comenzado tratamiento hormonal con testosterona, alcanzando niveles normalizados. Derivación a Servicios de Salud Mental. RM (12/12/2017): lesiones focales agudas y discretos signos de atrofia fronto-temporal.

- 21/5/2023. *Informe académico emitido desde el IES "Miguel de Unamuno"*: Dificultad en la asunción de normas, límites o problemas de convivencia. Muy mentiroso. Poco comunicativo y defensivo. Problemas de atención e impulsividad.
- 25/5/2023. *Informe Servicios de Salud Mental*: Acude desde enero de 2019, acude con regularidad cada 6-8 semanas. Presenta síndrome de Klinefelter, variante atípica (48, XXYY). Impulsividad, los problemas de conducta se han acentuado desde 2017. La madre describe episodios puntuales de agresividad verbal hacia ella y en una ocasión contra mobiliario del domicilio familiar, quien manifiesta que su hijo en alguna ocasión le sustrae medicación: tramadol (analgésico opioide atípico) y diazepam (ansiolítico, benzodiacepina), desconociendo los fines por los que lo hace. Poco colaborador. Discurso coherente y estructurado, ritmo bajo. No ansiedad ni depresión clínica. Sospecha de problemas de autoestima. Tendencia al aislamiento, evita las relaciones interpersonales, las cuales no se siente apto para manejar. Animo bajo, apatía, anhedonia. No ideación autolítica. Baja tolerancia la frustración, presenta dificultad para controlar la ira y problemas de impulsividad. JC: Posible trastorno de la personalidad sin filiar, clúster B.

## EVOLUCIÓN PSICOBIOGRÁFICA

Freddie Parra Wilches nace en Madrid el 10/6/2004. Hijo único. Su madre, de nacionalidad colombiana, reside en la Comunidad de Madrid desde finales de 2002, momento en el que se trasladó a España por iniciativa de su compañero sentimental por aquel entonces y padre del explorado. La ruptura parental

se produce cuando la madre del explorado se encontraba en el sexto mes de gestación, motivada por infidelidad por parte de la pareja. Desde entonces, la relación con el padre del peritado es inexistente.

La crianza del peritado tiene lugar en Alcalá de Henares, junto a su progenitora, quien no tenía necesidad de trabajar por contar con el apoyo económico de su familia de origen. Adquisición de los hitos evolutivos sin aspectos de interés (Madre: *"aunque siempre un poco más lento que los demás, los pediatras no le dieron importancia"*), las primeras dificultades de Freddie surgen en el entorno escolar, donde se comienzan a apreciar, desde muy corta edad, dificultades relacionadas inicialmente con la adquisición del lenguaje y el ritmo de aprendizaje, y posteriormente con los problemas de comportamiento. Según informa la madre, lo cual es corroborado en el análisis documental realizado, el por aquel entonces menor Freddie, con diez años y mientras cursaba 5º EP, comenzó a acudir a Servicios de Neurología, servicio desde el que se solicita realización de cariotipo genético. Los resultados del mismo señalan que Freddie presenta una anomalía genética de tipo Síndrome de Klinefelter (SK), concretamente una variante atípica del mismo (48, XXYY). A finales de 2017, Freddie inicia tratamiento hormonal con derivados de testosterona controlado por Servicios de Endocrinología.

Los problemas de socialización y las dificultades de aprendizaje se agudizan en el periodo de ESO, donde además resultan cada vez más habituales los problemas de conducta y los enfrentamientos interpersonales. Freddie no promociona curso en dos ocasiones, primero en 2º ESO y más tarde 4º ESO, curso éste último que finalizó en junio de 2022, con dieciocho años de edad.

En la esfera familiar, el peritado informa que únicamente mantiene relación con su madre, siendo conector que su familia materna reside en Colombia. La relación con su madre es descrita en términos positivos, aunque reconoce enfrentamientos verbales habituales entre ambos (*"si me enfada me pongo nervioso y lo pago con ella"*); niega agresiones físicas. No aporta ningún dato ni de su padre ni del entorno familiar de éste. Reconoce

que le gustaría abandonar el domicilio familiar y vivir de manera independiente, aunque no dispone de autonomía económica para ello, entendiendo que no es apto para trabajar debido a sus problemas de salud.

A nivel sentimental, D. Freddie menor señala que nunca ha mantenido relación de pareja, ni estable ni esporádica. En el ámbito social, el reconocido se describe como un joven solitario, sin interés por relacionarse con los demás, lo que justifica por experiencias negativas pasadas (*“me han acosado, la gente nunca me ha tratado bien”*). Ocio muy limitado y tendente a actividades solitarias, cuando está en el domicilio pasa muchas horas jugando a la videoconsola o navegando por internet, especialmente en redes sociales (i.e. YouTube, TikTok). Cuando sale del domicilio es para fumar, ya que su madre le prohíbe hacerlo en casa. No colabora en aspectos organizativos del domicilio y su única responsabilidad es sacar a pasear al perro, de raza bóxer, que poseen.

A nivel académico, señala que completó estudios correspondientes a 4º ESO, describiendo problemas de adaptación (*“sufrí bullying”*) y dificultades de rendimiento académico que compensaba con el apoyo de su madre (*“me ayudó mucho”*).

No informa sobre antecedentes psicopatológicos familiares de interés, ni sobre tratamientos especializados al respecto. A nivel personal, señala que presenta muchas enfermedades derivadas de la *“enfermedad rara”* que padece (*“siempre he ido a muchos médicos”*). En cuanto al posible consumo de tóxicos, el explorado refiere haber consumido puntualmente algunas de las pastillas que toma su madre (*“me hacen bien”*). Hábito tabáquico, reconoce fumar más de un paquete de cigarrillos al día, aunque su consumo se ve supeditado a la disponibilidad de la sustancia (*“mi madre no quiere que fume, si no me da dinero, me enfado con ella”*). Reconoce haber fumado ocasionalmente *cannabis* (i.e. hachís) (*“algún porro que me han dado, pero no me gusta porque me mareo y me sienta mal”*). No informa sobre hábito alcohólico, si bien su madre sí refiere que en ocasiones su hijo regresa al domicilio con signos de embriaguez (*“él lo niega, pero es muy*

*mentiroso [...] para que le respeten, ha preferido ser malo antes que tonto”*).

El explorado no cuenta con antecedentes policiales ni penales y, aunque evita informar sobre posibles comportamientos disruptivos, reconoce que en una ocasión robó una botella de whisky de un supermercado (*“mi madre no me dio dinero y lo hice para venderla y comprar tabaco”*). Su madre, sí informa sobre comportamientos agresivos verbales habituales en el entorno familiar (Madre: *“sobre todo si no le doy dinero, su único vicio es que fuma mucho, a mí no me gusta que fume [...] si se pone nervioso, me grita, me insulta, a veces golpea muebles o las paredes”*) y añade que su hijo le sustrae medicamentos cuando tiene la ocasión (i.e. tramadol, diazepam) (*“tengo que esconderlos, yo no sé si se los toma, pero creo que es para trapichear y comprar tabaco”*). En este sentido, el explorado minimiza los hechos (*“eso ha pasado muy pocas veces”*), aunque reconoce que sí lo ha hecho (*“alguna vez los he probado, pero los suelo vender para comprar tabaco”*). Asimismo, el explorado refiere que se ha visto involucrado en peleas desde la etapa de EP, las cuales se incrementaron en la ESO, justificando las mismas por el hecho de sentirse provocado (*“si me enfado mucho, exploto y luego no me acuerdo [...] desde que no voy al instituto no he tenido peleas porque suelo estar solo”*); su madre añade que, en los últimos meses, a raíz de que su hijo tiene perro, ha recibido las quejas de algunos vecinos respecto a su hijo (*“me dicen que lo lleva sin atar, que le dicen que lo ate y mi hijo los insulta [...] mi hijo dice que es mentira, que son los vecinos los que le provocan”*).

Por último, el Sr. Parra Wilches considera toda su evolución psicobiográfica como traumática debido al rechazo social que siempre ha percibido por los demás.

## EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

D. Freddie Parra Wilches acude a la exploración practicada mostrando actitud defensiva y escasamente colaboradora, por lo que la relación establecida con el evaluador fue distante desde el inicio. Reconoce abiertamente que no quiere ser evaluado, pero que si ha accedido ha sido por recomendación de su madre y su abogada. Se expresa con lenguaje adecuado, co-

herente, aunque parco en detalles y tendencia a ofrecer respuestas cortas, incluyendo el uso habitual de monosílabos. Aborda las preguntas de forma superficial y periférica. Tono emocional estable, D. Freddie muestra rechazo a abordar aspectos relacionados con los hechos denunciados y se limita a decir que no recuerda nada de aquello. Se encuentra correctamente orientado en tiempo, espacio y persona, presentando un estado mental dentro de la normalidad, con curso de pensamiento intacto y contenido inalterado. Juicio de realidad conservado. Comprende el motivo y alcance de la evaluación practicada.

Se evidencia nivel sociocultural medio y capacidad intelectual compatible con la documentación examinada. No consta ideación autolítica.

## RESULTADOS PSICOLÓGICOS

### El

El reactivo fue abordado por el peritado con aparente interés, comentando numerosos ítems a lo largo de su cumplimentación. Los resultados reflejan significativos niveles de impulsividad, con independencia del baremo utilizado.

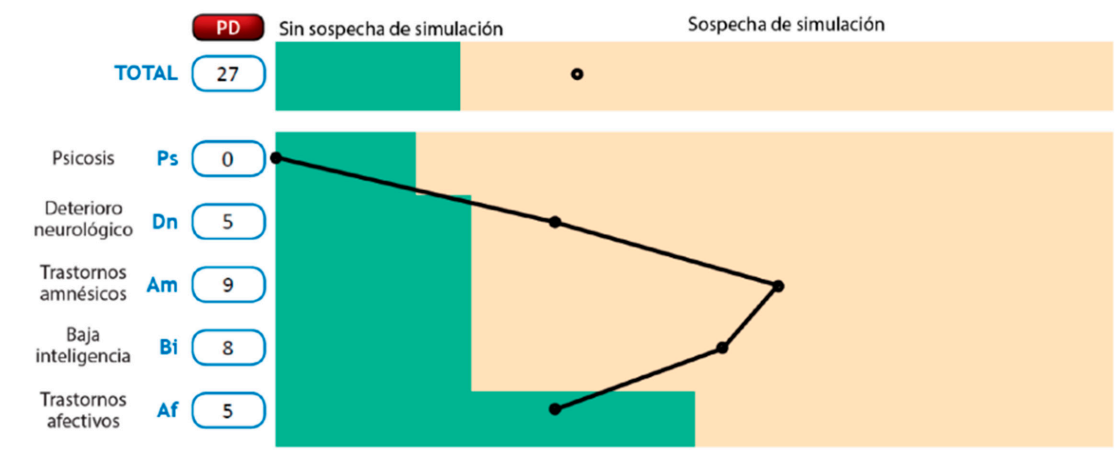
**Tabla 2.** Resultados obtenidos por el peritado en la El

	PD	Varones	Forense	Delitos contra las cosas
El	25	Centil 93	Centil 93	Centil 97

### SIMS

La puntuación total en el SIMS resulta superior a la recomendada como punto de corte para determinar la existencia de sospecha de simulación. El individuo contesta con frecuencia a ítems referidos a síntomas atípicos en pacientes con trastornos psicopatológicos o neurocognitivos genuinos, lo que hace sospe-

char que esté simulando. El perfil del SIMS refleja un patrón centrado en la presentación de síntomas de tipo neurológico ilógicos o muy atípicos, síntomas relacionados con trastornos de memoria que son inconsistentes con los patrones de deterioro producidos por disfunción o daño cerebral real y exageración de un posible déficit intelectual al fallar preguntas sencillas de conocimiento general.



**Figura 1.** Resultados obtenidos por el peritado en el SIMS.

### PAI

El reactivo fue abordado por el peritado con aparente interés, comentando numerosos ítems a lo largo

de su cumplimentación. En cuanto al estilo de respuesta mostrado por el Sr. Parra Wilches, se debe señalar que éste ha prestado la debida atención al contenido de los ítems (INF=59), si bien se aprecia cierta

inconsistencia en las respuestas que pueden surgir por diversas razones, como puede ser el descuido o la confusión (INC=64), esto hace que deba adoptarse la debida precaución a la hora de elaborar hipótesis interpretativas en el resto de escalas que componen la prueba. Asimismo, se debe destacar que el explorado no ha pretendido presentar una impresión favorable irreal (IMP=44), sino todo lo contrario, es decir, ha procurado ofrecer una impresión negativa de sí mismo (IMN=94), lo que sugiere la presencia de un elemento de exageración de las quejas y problemas. Respecto a las escalas clínicas que componen la prueba, cuyos resultados se encuentran condicionados por el estilo de respuesta mostrado, se deben destacar las puntuaciones obtenidas relacionadas con una personalidad “antisocial” (ANT=86) y “límite” (LIM=74), describiendo el sujeto evaluado características propias de un trastorno antisocial de la personalidad, poco fiable, irresponsable, poco éxito en ámbitos sociales, frío en sus relaciones y que explota a los demás en su propio beneficio, mostrándose impulsivo y conflictivo, con tendencia a la labilidad emocional, sentimientos de incompreensión que le limitan mantener relaciones cercanas, aparentemente enfadado y suspicaz, con conductas ambivalentes. Asimismo, resultan destacados los resultados alcanzados respecto a “somatización” (SOM=71), los cuales indican la presencia de preocupaciones significativas por la salud, percepción de complejidad y difícil tratamiento de sus problemas de salud, su autoimagen puede estar influida en gran medida por la creencia de que está incapacitado por su salud. Aunque puede mostrarse susceptible e intransigente (PAR=60), no se aprecian problemas clínicos de relevancia. Nivel bajo de malestar general (TRA=44), las quejas de ansiedad son escasas (ANS=51), así como las de infelicidad (DEP=59). No clínica maniaca (MAN=50). No problemas de atención o concentración (ESQ=58). No problemas con drogas (DRG=55), sí describe consumo regular de alcohol que puede causar alguna consecuencia relevante (ALC=60).

Por otra parte, en las escalas relacionadas con el tratamiento, se debe destacar la puntuación obtenida en la escala de “agresión” (AGR=85), que indica un considerable nivel de ira y conducta potencialmente agresiva. Con facilidad se siente provocado y pueden explotar cuando se siente

frustrado. Las personas que le rodean temerán sus reacciones habitualmente. Probablemente tenga episodios en los que la ira haya cegado su juicio y le haya acarreado problemas legales o laborales. Es un factor de mal pronóstico para la terapia.

No ideación suicida (SUI=52), ni estrés significativo (EST=53). Percibe poco apoyo, con relaciones familiares que pueden ser distantes o conflictivas y sin amistades disponibles cuando se necesitan (FAS=78). Pese a todo ello, el explorado considera que no debe realizar cambios en su comportamiento, escasa motivación para someterse a psicoterapia o alto riesgo de finalizarla de forma prematura (RTR=50).

En cuanto a las escalas de relaciones interpersonales, el Sr. Parra Wilches es un sujeto retraído, cohibido en relaciones sociales, carece de habilidades para imponerse cuando es necesario, prefiere pasar desapercibido (DOM=39). Se muestra incómodo en situaciones sociales, aparentemente frío e insensible, incapaz de mostrar emociones y sin interés por comprometerse en relaciones personales (AFA=18).

## **RESULTADOS NEUROPSICOLÓGICOS** **SCIP-S (baremo población general ESO 18-39 años)**

A nivel cualitativo, se debe señalar que el sujeto se aproxima a la prueba con desgana y con aparente desmotivación. Por otra parte, a nivel cuantitativo, la puntuación directa alcanzada en el total de la prueba resulta inferior a 70 (PD=66), lo que, en un principio, indica la presencia de afectación cognitiva en determinadas funciones cognitivas.

Aprendizaje verbal inmediato (AV-I). Evalúa el aprendizaje verbal y los procesos relacionados con la codificación, el almacenaje y la recuperación de la información a corto plazo. Perseveraciones: 3 (padre, sombrero, granjero).

Memoria de trabajo (MT). Evalúa el control atencional y la memoria de trabajo.

Fluidez verbal (FV). Proporciona una medida del funcionamiento ejecutivo a partir de la cantidad de palabras de una categoría concreta fonémica que la

**Tabla 3.** Resultados obtenidos por el peritado en el SCIP-S

	PD	PC	T	Pc	Rango
<b>AV-I</b>	19	<21	34	6	Bajo
<b>MT</b>	19	<20	40	15	Bajo
<b>FV</b>	13	<19	38	11	Bajo
<b>AV-D</b>	6	<7	38	11	Bajo
<b>VP</b>	9	<12	29	2	Muy bajo
<b>Total</b>	66	<70	29	2	Muy bajo

persona es capaz de generar en un periodo limitado de tiempo. Perseveraciones: 2 (campana, lento).

Aprendizaje verbal diferido (AV-D). Evalúa el aprendizaje verbal y los procesos relacionados con la codificación, el almacenaje y la recuperación de la información a largo plazo.

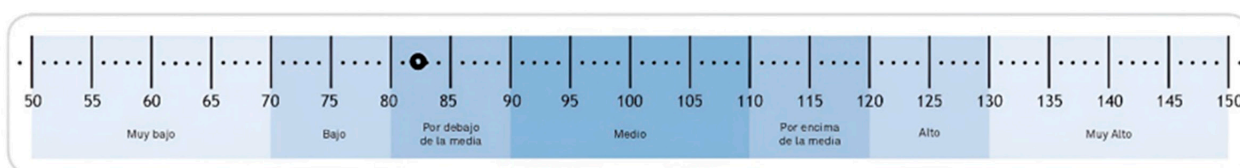
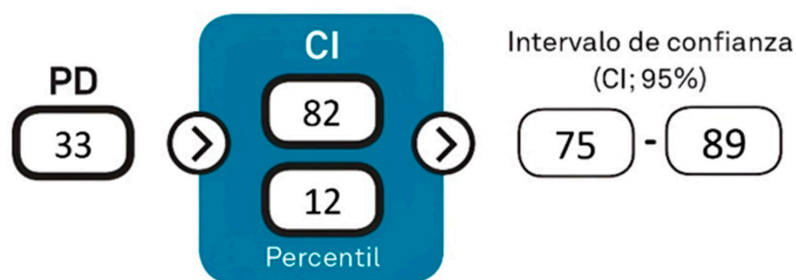
Velocidad de procesamiento (VP). Evalúa la velocidad psicomotora y tiene una importancia fundamental, ya que la velocidad con la que procesamos la información constituye la base para el correcto funcionamiento de otras funciones cognitivas más complejas

#### TONI-4 (baremo población general de 19 años a 29 años y 11 meses)

La puntuación CI obtenida por el peritado en el TONI-4, test de inteligencia No Verbal, es medio-bajo. El peritado está cerca de una desviación típica por debajo de lo esperado para su edad. Este resultado sugiere que el evaluado podría tener

algunas dificultades puntuales y menores para manejar información no verbal, trabajar con materiales de organización espacial o relacionar las propiedades abstractas de símbolos visuales. En general, a las personas que obtienen este rango de puntuaciones pueden necesitar más tiempo o costarles ligeramente más entender problemas de gran complejidad y razonar y resolver problemas que impliquen información simbólica o abstracta de cierta dificultad. Por ello puede que requieran un poco más de supervisión y dirección para adquirir nuevos conocimientos e informaciones.

Para poder realizar una adecuada interpretación, es primordial descartar factores motivacionales (desinterés, distracción) o externos (interrupciones, malestar) que puedan haber afectado a sus resultados en la prueba. Por lo tanto, se ha de verificar que la persona evaluada ha respondido en condiciones adecuadas de atención, motivación y esfuerzo y que la sesión no se haya visto alterada por circunstancias ajenas a la propia evaluación (enfermedad, fatiga, interrupciones, etc.).

**Figura 2.** Resultados obtenidos por el peritado en el TONI-4.

## STROOP

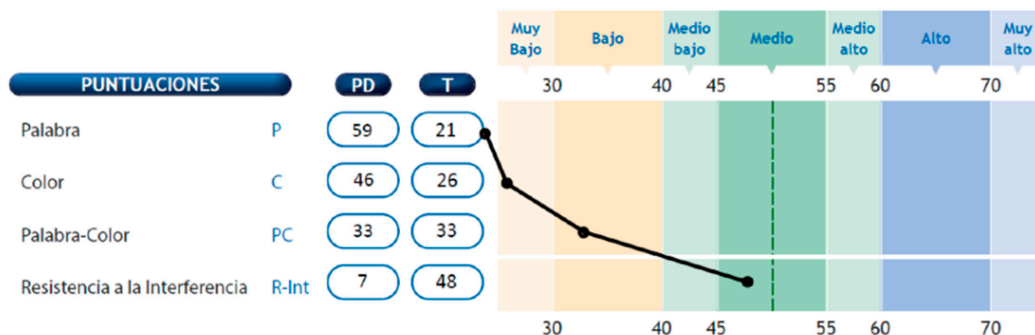
Velocidad de lectura y de denominación de colores: La interpretación de las puntuaciones P y C, junto con la valorización cualitativa de la ejecución de la persona evaluada durante las tareas, pueden ser útiles para generar hipótesis acerca de posibles dificultades perceptivas (identificación de colores) o en el procesamiento del lenguaje (capacidad básica de lectura). No obstante, su valor principal a la hora de interpretar los resultados en el STROOP es obtener una línea base de comparación para estimar cuánto se resiente el rendimiento (empeora la ejecución) cuando se introduce la condición incongruente en la tarea PC. En este caso, las puntuaciones P y C indican que la persona presenta un rendimiento muy bajo en ambas tareas (lectura de palabras y denominación de colores), situándose en el percentil 1 o 2. Esta combinación de puntuaciones es muy infrecuente, por lo que en primer lugar habría que plantearse si se ha producido alguna circunstancia que haya podido afectar a la validez de los resultados. Es posible que el sujeto haya respondido a la prueba sin esfuerzo o interés, que se encontrase fatigado o que estuviera muy ansioso ante la evaluación. Una vez descartadas estas circunstancias, podría plantearse como hipótesis la presencia de problemas atencionales (dificultades para focalizar o mantener la atención) o una velocidad de procesamiento menor de lo esperable a su edad. En estos casos, sería esperable que el rendimiento en las tres condiciones (P, C y PC) fuera similar, puesto que estas dificultades afectarían al rendimiento independientemente de la tarea concreta que se demanda. Cuando se sospeche de la presencia de este tipo de problemas es especialmente útil examinar si el bajo número de respuestas correctas se ha debido a una lectura y denominación lenta o bien a la comisión de un número elevado de errores. La naturaleza de estos (falta de atención o distractibilidad, perseveración, saltos de columna o línea, confusión entre palabras o colores, problemas articulatorios, etc.) podría proporcionar información cualitativa relevante para generar hipótesis sobre las posibles dificultades de la persona evaluada y que el profesional debería integrar con el resto de informaciones disponibles.

Un perfil con puntuaciones muy bajas en las tres tareas podría ser consistente con un bajo nivel de aptitud intelectual o con una afectación cognitiva en varios dominios (e.g. DCA, procesos neurodegenerativos, síndromes genéticos). No obstante, en personas en las que no se sospeche este tipo de problemas estas puntuaciones podrían estar relacionadas con simulación (e.g. exageración de posibles déficits) o falta de colaboración al realizar la tarea (como hipótesis a considerar y que sería conveniente descartar).

Resistencia a la interferencia: La puntuación R-Int se obtiene a partir de la condición PC e informa acerca de la capacidad de la persona evaluada para suprimir o minimizar la interferencia que produce el conflicto entre la tarea de la lectura (proceso automatizado que debe inhibir) y la denominación de colores (tarea de que debe controlar de manera voluntaria). Para que se produzca este conflicto o interferencia es necesario que la persona evaluada muestre un nivel mínimo en ambas condiciones, que tenga suficientemente adquiridos y automatizados los procesos de lectura y que no tenga dificultades para identificar y denominar los colores. Las puntuaciones obtenidas en las condiciones P y C, y por tanto la posible presencia de dificultades comentadas en el punto anterior, comprometen seriamente la utilidad de los resultados de la prueba para sugerir y contrastar hipótesis sobre posibles déficits en el control inhibitorio y atencional de la persona evaluada. Por este motivo, sería recomendable recabar más información sobre estas posibles dificultades y no interpretar la puntuación R-Int, puesto que sus resultados podrían llevar a conclusiones inadecuadas.

## TOMM

El explorado no obtiene ninguna puntuación por debajo del nivel del azar en cualquiera de los ensayos realizados, lo cual hubiera sido indicativo de una simulación de pobre rendimiento muy burda. Sin embargo, sí obtiene PD por debajo de 45 puntos tanto en el ensayo nº 2 como en ensayo de retención, lo que implica una sospecha de simulación, ya que dichos resultados sugieren un patrón inverosímil de problemas de memoria.



**Figura 3.** Resultados obtenidos por el peritado en el STROOP.

**Tabla 4.** Resultados obtenidos por el peritado en el TOMM

Subprueba	PD
Ensayo 1	46/50
Ensayo 2	44/50
Ensayo de retención	42/50

### Dígitos (WAIS-IV) (baremo 18 a 19 años y 11 meses)

Estilo impulsivo, a menudo interrumpe antes de terminar la serie, quejas constantes (“*esta prueba no me gusta*”). El rendimiento es muy pobre, más de dos desviaciones típicas por debajo de la media.

**Tabla 5.** Resultados obtenidos por el peritado en Dígitos

Subprueba	PD	Pe	Centil	Span
Orden directo	7/16			DD 5/9
Orden inverso	4/16			DI 2/8
Orden creciente	4/16			DC 3/9
Total	15/48	3/19	1	

### TMT (baremos 20-29 años CIBERSAM; media y SD 19 años NEURONORMA)

Estilo de respuesta muy impulsivo, comienza a realizar la prueba antes de finalizar la instrucción. Rendimiento algo inferior a la media, pero dentro de una desviación típica, todo ello pese a los errores cometidos.

### Figura compleja de Rey

Aproximación positiva ante la prueba de copia (e.g. “*me gusta dibujar*”). Tiempo de ejecución normalizado, la calidad de la copia es algo pobre. El peritado se negó a realizar el ejercicio de memoria del dibujo alegando incapacidad (“*ya he dicho que se me olvidan las cosas*”).

**Tabla 6.** Resultados obtenidos por el peritado en TMT

Prueba	Errores	Tiempo	Centil	Media	SD
A	3	30"	30	25.7"	8.8
B	14	65"	30	49.8"	15.2

### Búsqueda de claves

El sujeto muestra interés ante la prueba (“*me gustan los acertijos*”) y realiza la prueba en 50 segs., lo que implica que no hay penalización de 1 punto (se aplica si se alcanzan los 95 segs.).

La entrada al cuadro, realizada de forma impulsiva, se realiza por la zona central de la base (2/3 puntos), terminando la búsqueda por la misma zona (2/3 puntos). Utiliza línea continua en todo momento (1/1 puntos). El trazo utilizado no mantiene la misma orientación, sin uso completo de paralelas (0/1 puntos), ni

**Tabla 7.** Resultados obtenidos por el peritado en Figura Compleja de Rey

Elementos	Copia	Memoria
Cruz superior, ángulo superior izquierdo	2	X
Rectángulo grande, armazón de la figura	2	X
Cruz de San Andrés, diagonales del rectángulo grande	2	X
Mediana horizontal rectángulo grande 2	2	X
Mediana vertical rectángulo grande 2	2	X
Rectángulo pequeño en rectángulo grande	1	X
Segmento pequeño sobre rectángulo 6	0	X
4 líneas paralelas triángulo superior izquierdo	2	X
Triángulo rectángulo sobre rectángulo grande	2	X
Pequeña perpendicular en cuadrante superior derecho	1	X
Círculo con tres puntos en cuadrante superior derecho	2	X
5 pequeñas líneas paralelas en cuadrante inferior derecho	1	X
2 lados externos del triángulo isósceles de la derecha	2	X
Pequeño rombo en vértice extremo del triángulo 13	2	X
Segmento vertical en el interior del triángulo 13	2	X
Prolongación de la mediana horizontal, altura triángulo 13	2	X
Cruz extremo inferior rectángulo 2	0	X
Cuadrado y diagonal en extremo inferior izquierdo	1	X
PD	28	-
PC	30	-
Tiempo	3´	-
PC	50	-

líneas verticales y/o horizontales (0/1 puntos), no mostrando un patrón predeterminado (0/5 puntos). En todo caso, la estrategia seguida le permite cubrir la práctica totalidad del campo (1/1 puntos) y, con elevada probabilidad, encontrar las llaves (1/1 puntos).

### Mapa del zoo

No fue posible administrar la prueba debido a negativa expresa del peritado (“esa prueba es para retrasados o para niños pequeños”).

**Tabla 8.** Resultados obtenidos por el peritado en Búsqueda de Llaves

Aspecto	PD	Puntuación perfil
Entrada	2/3	
Salida	2/3	
Línea continua	1/1	
Paralelas	0/1	
Verticales/Horizontales	0/1	
Patrón predeterminado	0/5	
Cubrir	1/1	
Encontrar llaves	1/1	
Tiempo	50 segs. (-0)	
<b>Total</b>	<b>7/16</b>	<b>1/4</b>

### INTEGRACIÓN DE DATOS

El Sr. Parra Wilches manifiesta una estructura de personalidad de base compleja, muy posiblemente

te condicionada por el SK que presenta y el desarrollo vital asociado, con una historia de rechazo social relacionada con su fenotipo físico y sus pobres habilidades. Los problemas de conducta e

impulsividad están ampliamente documentados, con dificultad en la asunción de normas y el establecimiento de límites, lo que deriva en problemas interpersonales. Es descrito como mentiroso, con baja tolerancia a la frustración que aumenta la posibilidad de aparición de comportamientos violentos, los cuales una vez cometidos trata de evitar responsabilizarse alegando episodios de amnesia. En la presente evaluación practicada, la actitud opositora ha sido muy evidente, si bien se han podido detectar niveles altos de impulsividad, tanto en reactivos cuantitativos (EI, PAI), muy posiblemente distorsionados atendiendo a su estilo de respuesta, como en aspectos cualitativos de pruebas neuropsicológicas (SCIP-S, TMT, Dígitos, Llaves), destacando la presencia de rasgos caracterológicos (PAI) de tipo límite, antisocial, agresivos y sin interés en las relaciones interpersonales. En la actualidad, el explorado se encuentra diagnosticado de un posible trastorno de la personalidad sin filiar, clúster B (informe CSM del 2023).

Por otra parte, en cuanto a su inteligencia, el explorado tiene reconocida una capacidad intelectual **límite** por SK (dictamen facultativo de 2016). El área intelectual del peritado ha sido evaluada en distintos momentos de su evolución psicobiográfica, alcanzándose siempre resultados algo inferiores a la media, así por ejemplo, en 2012 se estimó un CIT de 85 puntos, puntuación similar a la estimación alcanzada en la presente evaluación (CI:82) que sugiere un nivel intelectual medio bajo, el cual resulta compatible con la capacidad intelectual límite documentada como con las impresiones del médico forense y el técnico firmante del presente.

Pero es sin duda la evaluación de las capacidades neuropsicológicas del peritado, así como su rendimiento cognitivo lo que ha supuesto un mayor reto en la presente valoración. No debe obviarse que el SK puede estar relacionado con ciertos déficits cognitivos, los cuales, en todo caso, no suelen ser de gravedad. Ya siendo niño, donde seguramente la falta de colaboración no fuera tan marcada como lo ha sido en evaluaciones posteriores, se detectó en valoración realizada en 2012 un razonamiento perceptivo normal-bajo, aspecto

relacionado con el manejo de conceptos abstractos, reglas y generalizaciones. También se detectó un nivel de desarrollo neuropsicológico bajo, con dificultades en memoria verbal, auditiva y memoria a corto plazo, capacidad de secuenciación y seriación, procesamiento ejecutivo y atención sostenida. Asimismo, la memoria de trabajo ha sido un punto débil en su perfil cognitivo, lo cual describe importantes limitaciones para retener temporalmente en la memoria cierta información, trabajar u operar con ella y generar un resultado, implicando procesos de atención sostenida, concentración, control mental y razonamiento. Por todo ello, no es de extrañar que los problemas de atención en el peritado están documentados desde su infancia, estando diagnosticado de un TDAH de tipo inatento (i.e. TDA), alteración que resulta habitual en SK. No se debe obviar que, en el peritado, en RM del 2017 se detectaron lesiones focales agudas y discretos signos de atrofia fronto-temporal. En cuanto a la evaluación neuropsicológica realizada, el estilo de respuesta del Sr. Parra dificulta enormemente alcanzar unas conclusiones absolutas, siendo los hallazgos más significativos los alcanzados mediante una valoración cualitativa de las pruebas, en las que destacan la falta de planificación (evidente en “Búsqueda de Llaves”) y la presencia de indicadores de impulsividad, tal y como se ha señalado anteriormente.

Por último, la falta de colaboración no se ha presentado únicamente en forma de opositorismo, sino que se han detectado en la presente evaluación numerosos indicadores compatibles con una exageración clínica, aumentando su sintomatología y minimizando su rendimiento cognitivo. Este dato no es novedoso en la historia vital del sujeto, quien ya ha presentado escasa colaboración en evaluaciones anteriores (EOEP 2012), imposibilidad de ser valorado (Curso 2017/2018 Dpto. Orientación IES) y sospechas de simulación en evaluación médico forense realizada a comienzos de este año.

Así, por ejemplo, se debe dejar claro que el propio explorado reconoce que su interés por ser evaluado es bajo. La actitud defensiva y poco colaboradora fue habitual los días en los que fue valorado, negándose a cumplimentar pruebas (i.e.

Test del Zoo) o a colaborar en la realización de otras (i.e. Prueba de memoria en Figura compleja de Rey). En el PAI se detectan respuestas inconsistentes y una clara distorsión a ofrecer una peor imagen de sí mismo. También se detectan indicadores de sospecha en la SIMS, tanto a nivel de simulación global, como en dimensiones concretas como el deterioro neurológico, los trastornos amnésicos y una baja inteligencia. En el TOMM, los resultados sugieren un patrón inverosímil de problemas de memoria. Por otra parte, en una prueba de *screening* como es el SCIP-S, los resultados alcanzados con tan bajos que no se corresponden con la evolución psicobiográfica del sujeto, por más que éste pueda presentar dificultades cognitivas en algunas áreas. Por último, en una prueba como el STROOP los resultados alcanzados son muy incongruentes y podrían estar relacionadas con una simulación (e.g. exageración de posibles déficits) o falta de colaboración al realizar la tarea.

### CONSIDERACIONES PERICIALES

El presente caso versa sobre unos hechos de carácter violento (i.e. daños materiales contra cuatro vehículos) cometidos supuestamente por un joven adulto con una anomalía genética conocida como SK, con la peculiaridad de presentar una variante atípica del mismo. Asimismo, el peritado presenta una estructura de personalidad compleja compatible con un trastorno caracterológico sin especificar, en el que predominan los rasgos de tipo impulsivo, inestabilidad emocional y los problemas en la esfera interpersonal, trastorno que parece íntimamente relacionado con la historia de rechazo social que ha presentado a lo largo de su evolución psicobiográfica. Su retraso en el desarrollo infantil afectó a su capacidad de aprendizaje, su inmadurez y el desarrollo de problemas de conducta, todo ello en un crecimiento condicionado por sus problemas de atención. Todo ello hizo que su anomalía genética fuera detectada en el contexto escolar, lo cual no es extraño en este tipo de anomalía (15). No obstante, no debe reducirse la complejidad de la conductas violentas y antisociales a la presencia de una alteración genética, no debiendo obviarse la relevancia de los factores socio-ambientales, siendo particularmente interesantes los estudios

que correlacionan la predisposición genética, los factores socio ambientales y el funcionamiento de los diferentes circuitos neuronales (41).

Si atendemos a la capacidad intelectual del peritado, éste presenta un cociente ligeramente inferior que la media de los varones sin anomalías genéticas, siendo una característica habitual en SK (16). No obstante, y considerando la naturaleza de los hechos que motivan el presente, la capacidad intelectual del peritado es suficiente como para considerar que la misma no configura un menoscabo en la esfera cognitiva, hecho que parece corroborado por la actitud de esconderse cuando la policía se acercó al lugar de los hechos.

Sin embargo, estos sujetos pueden presentar otros déficits cognitivos leves, muchos de ellos relacionados con las funciones ejecutivas (28) (27) uno de ellos altamente frecuente es el TDAH, especialmente en su forma sin hiperactividad, trastorno del que se encuentra diagnosticado el Sr. Parra; otro de ellos la dificultad para la resolución deliberada de problemas. En la presente evaluación se han hallado elementos de sospecha de que el peritado pudiera presentar afectación a nivel ejecutivo, si bien su actitud y estilo de respuesta dificultan enormemente el poder alcanzar conclusiones absolutas al respecto. No obstante, sí parece evidente que el peritado presenta limitaciones relacionadas con la memoria de trabajo, una de las funciones ejecutivas más habitualmente dañadas en el TDA y que implica la dificultad para resolver problemas, seguir instrucciones o reglas, carencias que se manifiestan a todos los niveles (28).

Asimismo, los problemas de impulsividad han sido una constante en la vida del peritado, especialmente en los momentos de mayor frustración (e.g. no obtener tabaco), en este sentido, los daños ocasionados sugieren una indiscriminación y una realización en un breve periodo de tiempo (i.e. produjo daños en los vehículos que se encontraban situados justamente en su portal, aunque uno de ellos pertenece a un vecino con el que había producido algún desencuentro, no hay evidencias de una enemistad manifiesta ni un conflicto reciente), si bien cuando llegó la policía y ya había

cesado su comportamiento se mostró colaborador. Estos problemas de impulsividad no son una rareza en el SK, aunque se debe reconocer que la agresividad sí que resulta una conducta muy infrecuente (12) y está sobre todo asociada a variantes atípicas del SK, como la que presenta el peritado.

El SK atípico (48, XXYY) que presenta el peritado se relaciona con una gravedad mayor de afectación intelectual (cosa que no sucede en el peritado), mayor prevalencia de psicopatología y trastornos de la personalidad (el peritado está diagnosticado de TDA y posible trastorno de personalidad) y un comportamiento más agresivo/explosivo, manteniendo un fenotipo físico similar. En estos sujetos la disfunción frontal ejecutiva en forma de TDA es habitual y existen casos de sujetos con sintomatología agresiva incontrolable (21) (22), incluida la heteroagresividad y la autoagresividad (18). Por todo ello, en cuanto a problemas de impulsividad, aunque los resultados no son concluyentes debido al estilo de respuesta mostrado, no se puede descartar un menoscabo en la esfera volitiva atendiendo a sus resultados y antecedentes.

Por último, respecto a los problemas de memoria en SK, aunque se han descrito casos con afectaciones graves al respecto (24) (25), en el sujeto evaluado su desarrollo psicoevolutivo demuestra que no han existido limitaciones de tipo amnésico, o al menos tan graves como para justificar episodios de amnesia. Por todo ello, la amnesia alegada parece corresponderse más bien con una estrategia (especialmente utilizada para no asumir las consecuencias de sus actos, cuando éstos son especialmente violentos), la falta de colaboración y defensividad mostrada. Ni los diagnósticos, ni la clínica asociada, ni los resultados sugieren problemas de memoria significativos. Su bajo rendimiento en la evaluación es compatible con simulación al respecto.

En definitiva, el estilo de respuesta mostrado, caracterizado por una baja motivación y tendencia distorsionadora, impide alcanzar conclusiones absolutas con el mínimo rigor pericial exigible. De los resultados obtenidos, no existen argumentos sólidos que justifiquen una amnesia total en relación a los hechos. Su capacidad cognitiva es suficiente para no

suponer menoscabo alguno respecto a los hechos. Sí es cierto que se han detectado dificultades a nivel de funciones ejecutivas susceptibles de interferir en sus facultades volitivas, no siendo posible determinar si han supuesto algún tipo de anulación al respecto, pero sí al menos un menoscabo. En todo caso, los problemas de impulsividad del peritado, contribuyen a entender su estructura de personalidad.

## CONCLUSIONES DEL INFORME

Tras la integración de la información obtenida mediante entrevistas, el estudio de la documentación y el análisis de los resultados obtenidos en las pruebas administradas se que exponen las siguientes conclusiones:

**PRIMERA:** D. Freddie Wilches Parra presenta una anomalía genética conocida como Síndrome de Klinefelter (SK), el cual en su caso adopta una forma atípica (48, XXYY). Además, presenta una TDA ampliamente documentado y un posible trastorno de personalidad aún sin filiar dada la complejidad del caso y la difícil evaluación del sujeto.

**SEGUNDA:** Aunque su capacidad intelectual se sitúa levemente por debajo de la normalidad estadística y se encuentra diagnosticado de capacidad intelectual límite, su potencial cognoscitivo ha de considerarse como suficiente como para comprender la naturaleza de los actos que motivan el presente, no existiendo menoscabo significativo al respecto.

**TERCERO:** En cuanto a la esfera volitiva, los problemas de impulsividad del sujeto se encuentran ampliamente documentados en su historia vital y existen elementos de sospecha que sugieren, con elevada probabilidad, que existe afectación de funciones ejecutivas (especialmente relacionadas con déficit en la memoria de trabajo y dificultades de planificación), lo que comprometería la adecuación de su comportamiento a su conocimiento en relación a los hechos.

**CUARTA:** No existen indicadores que justifiquen la presencia de problemas de memoria de tipo amnésico en el peritado. Todo apunta a que se trata

de una estrategia para eludir responsabilidad en relación a las consecuencias causadas por su propio comportamiento, especialmente cuando se muestra más agresivo.

## DISCUSIÓN

Uno de los campos que más crecimiento ha experimentado en los últimos años es la genética neurocomportamental de la agresión. En este escenario se señala la correlación y el papel de los genes en la agresión y la violencia, pudiendo tener un papel significativo tanto las anormalidades genéticas en los cromosomas sexuales, como los genes que codifican las enzimas principales del metabolismo de la serotonina (MAO-A) y el receptor 5-HT<sub>1a</sub>. No obstante, cualquier variable genética por sí misma no puede explicar directamente un comportamiento violento, teniendo el ambiente un papel vital en la etiología de estos comportamientos. La interacción genética-ambiente analizada desde la genética de la conducta pondría en valor que, los rasgos psicológicos en su complejidad se ven influidos por numerosos genes (explicación de la varianza genética) y, a su vez, su expresión estaría modulada por factores vinculados al estrés, de maltrato y la historia de aprendizajes del sujeto. Es decir, el estrés podría tener un papel activador, por lo que para entender la respuesta violenta no basta con contemplar el posible papel predisponente de los genes del sujeto (42).

La impulsividad puede ser definida como la tendencia del sujeto a reacciones rápidas y no planificadas ante estímulos internos o externos, sin tener en cuenta las consecuencias negativas asociadas. Esta definición engloba tanto un bajo umbral en el paso al acto como una irreflexividad y gran dificultad para valorar las consecuencias. La impulsividad, por tanto, engloba aspectos motores, factores cognitivos y aspectos emocionales-temperamentales (43). Desde un punto de vista conductual la impulsividad sería una baja latencia de respuesta ante la presentación de estímulos (44), mientras que el abordaje de la impulsividad desde la neuropsicología se centraría en la disfunción o desequilibrio de los circuitos prefrontales y las estructuras subcorticales como la amígdala o el hipocampo (45).

Asimismo, la impulsividad puede ser un rasgo, un síntoma asociado a algunos trastornos mentales como el trastorno de control de impulsos, o una respuesta a un contexto determinado, pudiendo tener un valor adaptativo en según qué situación. A su vez la impulsividad puede dividirse en conductas impulsivas inmediatas y conductas impulsivas diferidas. El primer tipo de conducta se asocia a componentes motores, caracterizándose por la irreflexión, la ira y el *acting out* (46). La impulsividad diferida se vincula a la cognición y la esfera afectiva temperamental (*arousal*, búsqueda de sensaciones, etc.) (43).

Como se ha podido valorar en el caso presentado, la impulsividad y su correlación con la toma de decisiones y el fracaso de los frenos inhibidores, es un constructo clave en la valoración de la esfera volitiva del sujeto. La evaluación forense debe ir más allá del elemento biopatológico para profundizar en el impacto psicológico y su intensidad en el momento de la comisión delictiva, y para ello es fundamental atender a la conducta del sujeto (nuestro objeto de evaluación) valorando desde un punto de vista funcional variables disposicionales, estímulos discriminativos, operaciones motivadoras, claves contextuales y todo lo relacionado con los aprendizajes previos y el sistema de interacción individuo-ambiente (44) (47). El estudio del sujeto también implica conocer su repertorio conductual, sus estilos de afrontamientos y sus recursos cognitivos, creencias (*scripts*) y personalidad, ya que todas estas variables influyen (como agente de vulnerabilidad o protección) en el manejo de situaciones estresantes y la toma de decisiones. Una tendencia promedio a responder de manera impulsiva en diferentes contextos y a lo largo de la vida, pone en valor un rasgo conductual relevante en el sujeto, que a nivel pericial habrá que poner en relación con la comisión delictiva (48) (49).

En este sentido, la presencia de la variable impulsividad en el contexto de evaluación forense va a comprometer el acto voluntario como respuesta a una decisión reflexiva y libre (43). Las funciones psíquicas que intervienen y son de relevancia para la evaluación forense son la afectividad, la voluntad, la percepción, el pensamiento, la memoria, la inteligencia,

la conciencia y la atención (3) (48). La dogmática jurídico penal define el delito como un hecho injusto y culpable, pero para la imputación individual se requiere que el hecho antijurídico se realice de manera culpable (50). Por lo tanto la predisposición genética o padecer trastornos, anomalías o enfermedades puede ser un elemento útil en relación al requisito biopatológico, sin embargo no quedaría abarcado el efecto psicológico requerido para la inimputabilidad, siendo la dimensión conductual del sujeto el fin último de nuestra valoración (50).

## CONCLUSIONES

A pesar de los avances técnicos en genómica y neuroimagen todavía existe una marcada encrucijada en relación a los correlatos neuronales o genéticos y la conducta criminal. A nivel forense debemos partir de la base de que no existe una base sólida que nos permita interpretar una posible alteración neuropsicológica de manera directa en la esferas de la conducta humana.

En este sentido, no debemos partir de la falsa premisa de afirmar que una alteración en una estructura especificada del cerebro o un cromosoma son la causa directa de la conducta criminal. Es decir, tomando como punto de partida la compleja relación entre el ambiente y los genes, una alteración en este sentido puede ser una variable predisponente pero no determinante para cometer un crimen, no debiendo dar a la posible relación de asociación la categoría de causalidad. Puesto que no se puede demostrar esa relación directa y el objeto de estudio de nuestra ciencia es la conducta, la evaluación forense debe contemplar todas las variables que participan integrando la historia de aprendizajes del sujeto y sus implicaciones en el momento de la comisión delictiva, ya que cuando un individuo comete un delito, existen numerosos aspectos que están operando e influyendo

en dicha comisión. La valoración psicológica de las esferas cognoscitivas y volitivas debe apoyarse en el conocimiento y la elección libre del sujeto a la hora de actuar teniendo en cuenta el contexto histórico cultural compartido.

En el caso expuesto en el presente artículo, se analiza la esfera conductual del sujeto con la particularidad de que existen variables predisponentes que explican, pero no justifican, patrones de adquisición y mantenimiento que finalmente correlacionan con conductas que potencialmente entran en colisión con la normal social y legal. El objetivo de la evaluación se centra en los aspectos neuropsicológicos y su correlato conductual atendiendo a una historia de vida y al tipo de delito cometido.

## SUGERENCIA PARA FUTURAS INVESTIGACIONES

Debido al auge de la neuropsicología forense, los autores consideramos de especial interés profundizar en la integración metodológica de esta subespecialidad en las evaluaciones periciales tradicionales que realizamos en el contexto judicial, ya sea desde la Administración de Justicia o en el ámbito privado. Esta sugerencia siempre se realiza teniendo en cuenta el principio de que la evaluación deber ser proporcionada y en la medida en que pueda suponer una aportación técnica útil para responder a las necesidades de los tribunales, tanto en casos de imputabilidad como en supuestos de victimología.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al tratarse de un análisis de caso, a pesar de que la metodología es aplicable a estudios similares, se ha de tener en cuenta que cada caso es único y por lo tanto todo lo expuesto en la evaluación se limita a la idiosincrasia explicada

### *Declaración de intereses*

La autoría niega tener conflictos de interés de cualquier tipo.

### *Financiamiento*

Este estudio de caso no ha recibido ningún tipo de financiación.

## REFERENCIAS

1. Francés F. ¿Hacia una exención de responsabilidad por causas genéticas? A vueltas con Lombroso. *GICcFf*. 2016; 19, 3-4.
2. Urruela A. La predisposición genética a la agresividad como fundamento de una reducción de condena. *Legal y Bioética*. 2010 [consultado el 15 abril de 2024] Disponible en: [https://www.institutoche.es/legalactualidad/87/la\\_predisposicion\\_genetica\\_a\\_la\\_agresividad\\_como\\_fundamento\\_de\\_una\\_reduccion\\_de\\_condena](https://www.institutoche.es/legalactualidad/87/la_predisposicion_genetica_a_la_agresividad_como_fundamento_de_una_reduccion_de_condena)
3. Casanueva I. Una revisión del concepto de imputabilidad desde las ciencias de la salud. Su compatibilidad con la regulación penal vigente. *Estudios de Deusto*. 2014; 62 (1), 15-46.
4. Dujo V, Paniagua R, González-Trijueque D. Violencia interpersonal, trauma y alteraciones neuropsicológicas: Implicaciones forenses. En XV Congreso Internacional de Psicología Jurídica y Forense. Sociedad Española de Psicología Jurídica. Elche 2024 (28 febrero), p. 356-358.
5. García-López E, Ostrosky F, Laveaga G, Esbec E. *Psicopatología Forense. Derecho, Neurociencias y Sistema de Justicia Penal*. Wolters Kluwer; 2016
6. Nagore A. *Neuropsicología forense. Una disciplina emergente. Síntesis*; 2019
7. Klinefelter H, Reifenstein E, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia spermatogenesis without A-leydigism, increased excretion of follicle stimulating hormone. *JCEM*. 1942; 2, 615-627.
8. Jacobs PA, Strong, JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature*. 1959; 183, 302-303.
9. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter síndrome. *Arch Intern Med*. 1998; 158, 1309-1314.
10. Sotos JF. Genetic disorders associated with overgrowth. *Clinical Pediatrics*. 1997; 36, 39-49.
11. Evans JA, de Von Flindt R, Greenberg C, Ramsay S, Hamerton JL. A cytogenetic survey of 14.069 newborn infants: further follow-up on the children with sex chromosome anomalies. *Birth Defects Original Article Series*. 1982; 18, 169-184.
12. Tartaglia N, Cordeiro L, Howell S, Wilson R, Janusz, J. The spectrum of the behavioral phenotype in boys and adolescents 47, XXY (Klinefelter Syndrome). *Pediatric Endocrinology Reviews*. 2010; 8(1), 151-159.
13. Van Rijn S, Swaab H, Aleman, A, Kahn, RS. Social behavior and autism traits in a sex chromosomal disorder: Klinefelter (47,XXY) syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2008; 38(9), 1634-1641.
14. Bender B, Puck M, Salbenblatt J, Robinson A. En S. Smith (Ed.), *Cognitive development of children with sex chromosome abnormalities*. College Hill Press; 1986. P. 175-201.
15. Molnar AM, Terasaki GS, Amory JK. (2010). Klinefelter síndrome presenting as behavioral problems in a young adult. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2010; 6(12), 707-712. doi:10.1038/nrendo.2010.186
16. Boada R, Janusz J, Hutaff-Lee C, Tartaglia N. The cognitive phenotype in Klinefelter syndrome: a review of the literature including genetic and hormonal factors. *Dev. Disabil. Res. Rev*. 2009; 15(4), 284-294.
17. Bruining H, Swaab H, Kas M, Van Engeland H. Psychiatric characteristics in a self selected sample of boys with Klinefelter syndrome. *Pediatrics*. 2009; 123(5), 865-870.
18. Cammarata M, Di Simone P, Graziano L, Giuffrè M, Corsello G, Garofalo G. Rare sex chromosome aneuploidies in humans: report of six patients with 48,XXYY, 49,XXXXY, and 48,XXXX karyotypes. *Am. J. Med. Genet*. 1999; 85, 86-87.
19. Heuser I, Hartmann A, Oertel H. Androgen replacement in a 48XXYY-male patient. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1999; 56, 194-195.
20. Lolak S, Dannemiller E, Andrés F. 48XXYY syndrome, mood disorder, and aggression. *Am J Psychiatry*. 2005; 162, 1384.
21. Martín-Fernández D, Fernández-Jaén A, Muñoz-Jareño N, Melón M, Pleguezuelos ME, Calleja B. Aspectos clínicos de tres pacientes con el síndrome 48XXYY. *Acta Pediatr. Esp*. 2010; 68(4): 197-201.

22. Vall O, Soleb M, Bonet M, Lloveras E, García-Algara O. Un caso de síndrome de Klinefelter 48XXYY. *Anales Españoles de Pediatría*. 2000; 52, 483-484.
23. Zelante L, Piemontese MR, Francioli G, Clavano S. Two 48, XXYY patients: clinical, cytogenetic and molecular aspects. *Annu. Rev. Genet.* 2003; 46, 479-481.
24. Mizukami K, Koizumi J, Shiraishi H, Nagase S. A clinical case of Klinefelter, s Syndrome with various psychiatric symptoms. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 1989; 43(4), 639-644. doi:10.1111/j.1440-1819.1989.tb03099.x
25. Van Rijn S, Aleman A, Swaab H, Kahn RS. Klinefelter's syndrome (karyotype 47,XXY) and schizophrenia-spectrum pathology. *Br J Psychiatry.* 2006; 189,459–460.
26. Fales CL, Knowlton BJ, Holyoak KJ, Geschwind DH, Swerdloff RS, Gonzalo I G. Working memory and relational reasoning in Klinefelter Syndrome. *J Int Neuropsychol Soc.* 2003; 9(6), 839-846. doi:10.1017/S1355617703960036
27. Rovet J, Netley C, Keenan M, Bailey J, Stewart D. The psychoeducational profile of boys with Klinefelter Syndrome. *J. Learn. Disabil.* 1996; 29(2), 180-196.
28. Boone K, Swerdloff D, Miller BL, Geschwind DH, Razani J, Lee A, Gonzalo IG, Haddad A, Rankin K, Lu P, Paul L. Neuropsychological profiles of adults with Klinefelter Syndrome. *J Int Neuropsychol Soc.* 2001; 7(4), 446-456. Doi: 10.1016/S0887-6177(00)80143-2
29. Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, Fedder J, Moore P, Skakkebaek A. Klinefelter Syndrome: Integrating Genetics, Neuropsychology, and Endocrinology. *Endocrine Reviews.* 2018; 39(4), 389–423. doi:10.1210/er.2017-00212
30. Plutchik R, Van Praag H. The measurement of suicidality, aggressivity and impulsivity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1989. 13:23-24.
31. Widows MR, Smith GP. SIMS: Structured Inventory of Malingered Symptomatology. Professional manual. Lutz, FL: PAR: Psychological Assessment Resources; 2005
32. Morey LC. Essentials of PAI Assessment. New York: John Wiley and Sons, Inc; 2007
33. Pino O, Guilera G, Rojo JE, Gómez-Benito J, Purdon SE. SCIP-S, screening del deterioro cognitivo en psiquiatría. TEA; 2014
34. Brown L, Sherbenou RJ, Jhonsen SK. Test de inteligencia no verbal: TONI-4. TEA; 2019
35. Golden CJ. Test de colores y palabras: STROOP. TEA; 1999
36. Tombaugh TN, López RV, García MP, Puente AE. TOMM: Test de simulación de problemas de memoria. Madrid: TEA; 2011
37. Wechsler D. WAIS-IV: Escala Wechsler de inteligencia para adultos-IV. PEARSON; 2012
38. Reitan R M. Trail Making Test Manual for Administration and Scoring. Tucson: Reitan Neuropsychology Laboratory; 1992
39. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Archives de Psychologie.* 1941; 28, 215-285
40. Wilson BA, Alderman N, Burgess P, Emslie H, Evans J. The behavioural assessment of the dysexecutive syndrome. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company; 1996.
41. Kremen WS, Jacobson KC. Introduction to the special issue, pathways between genes, brain and behavior. *Behavior Genetics.* 2010; 40(2), 111 – 113. <http://doi.org/10.1007/s10519-010-9342-4>
42. Rebollo-Mesa I, Ponderman TJC, Moya-Albiol L. Genética de la violencia humana. *Rev. Neuro.* 2010; 50, 533-540.
43. Villarejo-Ramos A. Las bases biopsicológicas de la imputabilidad de la conducta impulsiva. *Cuad Med Forense.* 2012; 18 (2), 63-70.
44. Froxán MX. Análisis funcional de la conducta humana. Concepto, metodología y aplicaciones. Pirámide; 2020.
45. Alcázar-Córcoles MÁ, Verdejo-García A, Bouso-Saiz JC, Bezos-Saldaña L. Neuropsicología de la agresión impulsiva. *Rev Neurol.* 2010; 50(5), 291-299.

46. Sanz J, Magán I, García-Vera MP. Personalidad y el síndrome AHI (agresión-hostilidad-ira): Relación de los cinco grandes con ira y hostilidad. *Psicopatología Clínica, Legal y Forense*. 2006; 6, 153-170
47. Paniagua R, Dujo V. Impacto clínico y forense de las prácticas de chemsex: una visión global del fenómeno. *Revista Española de Drogodependencias*. 2023; 48, 38-61.
48. Dujo V, Horcajo-Gil PJ, González-Trijueque D. Informe pericial psicológico: drogadicción y responsabilidad penal. *Psicopatología Clínica Legal y Forense*. 2016; 16(1), 114-128.
49. Horcajo-Gil PJ, González-Trijueque D. Informe psicológico pericial: responsabilidad criminal (imputabilidad) en un caso de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). *Psicopatología Clínica Legal y Forense*. 2019; 19(1), 1-21.
50. De la Cuesta JL. Genética y política criminal. *Int. Crim. Law Rev*. 2007; 78, 523-563.

# Alteraciones neuropsicológicas en personas con COVID-19

Daniela Ramos Usuga<sup>1</sup> y Juan Carlos Arango Lasprilla<sup>2</sup>\*

## RESUMEN

*El COVID persistente o síndrome post-COVID puede cursar con una amplia variedad de síntomas que difieren de una persona a otra y que pueden seguir presentes más de dos meses después de la infección. Según la literatura, los síntomas más prevalentes son la fatiga, los problemas cognitivos y emocionales, como la ansiedad y la depresión. Dentro de los problemas cognitivos predominan las dificultades atencionales, procesamiento lento de la información y olvidos frecuentes. Además, en algunas investigaciones en las que se ha evaluado la conectividad funcional en estos pacientes, se ha encontrado una hipo conectividad entre diversas redes neuronales, como la red de saliencia o la red neuronal por defecto (RND), que se asocia con alteraciones cognitivas medidas con pruebas neuropsicológicas.*

### Palabras clave:

SARS-CoV-2, COVID-19, COVID persistente, neuropsicología.

Juan Carlos Arango Lasprilla  
Virginia Commonwealth University,  
907 Floyd Ave, Richmond, VA  
23284, USA  
Email: jcalasprilla@gmail.com

<sup>1</sup>Biomedical Research Doctorate Program, University of the Basque Country, Barrio Sarriena, s/n, 48940 Leioa, Spain.

<sup>2</sup>Departments of Psychology, Virginia Commonwealth University. Richmond, VA, USA.

## CORONAVIRUS

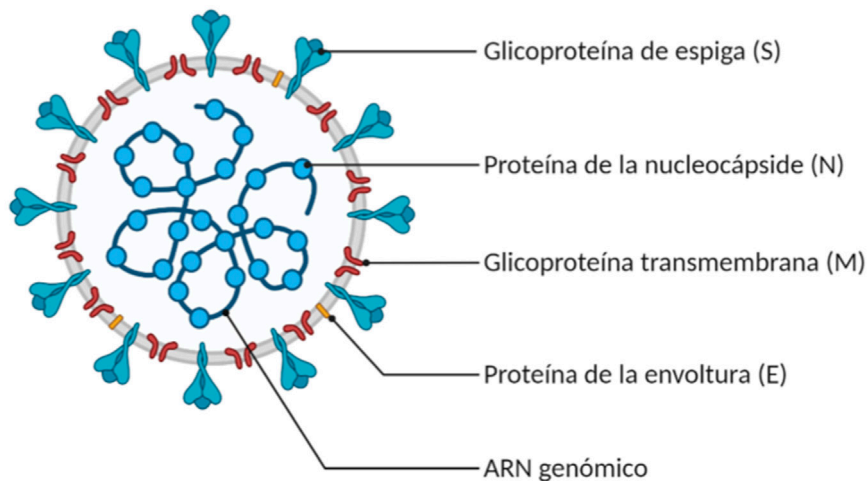
Coronaviridae es una familia de virus compuesta por dos subfamilias, Letovirinae y Orthocoronavirinae. A esta última subfamilia pertenecen los coronavirus, los cuales pueden ser de cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Los coronavirus humanos (HCoV) pertenecen a los géneros Alphacoronavirus y Betacoronavirus. Si bien cada género tiene sus particularidades, esta familia de virus se caracteriza por tener un **genoma** de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario (cadena sencilla) de sentido positivo (ARN sentido +). Esto implica que el genoma del **ARN viral** es igual al del **ARN mensajero (ARNm)** de las células, lo que hace que la célula lo reconozca como su propio material genético y realice la **traducción** directamente a las proteínas virales en su **citoplasma**. Esta característica permite a los coronavirus replicarse e infectar a las células huésped con mayor rapidez que otros virus<sup>1</sup>.

A nivel estructural, el **virión** o partícula vírica de la mayoría de los coronavirus guarda su ARN en una cápside (cubierta proteica) y se compone principalmente de cuatro proteínas estructurales: la **glicoproteína** de espiga (S), la glicoproteína transmembrana (M), la proteína de

la nucleocápside (N) y la proteína de la envoltura (E) (ver Figura 1.). Las glicoproteínas M y S se encuentran en la envoltura del virión, otorgándole el aspecto de corona, y participan principalmente en la unión y ensamblaje del virus a las células. En particular, la glicoproteína S tiene un papel protagonista en la infección ya que es la que se une al receptor de la célula para mediar la entrada del material vírico. Por otra parte, la proteína N es la que forma la cápside que protege el ARN, mientras que la proteína E participa en el ensamblaje y liberación del virión de la célula huésped<sup>1</sup>.

Existen innumerables tipos de coronavirus, de los cuales sólo siete pueden infectar a los humanos. En estos casos, la infección puede darse directamente entre los humanos o a través de animales, que actúan como vectores para transmitir el virus<sup>2</sup>.

Los dos primeros HCoVs, el HCoV-229E y el HCoV-OC43, aparecieron por primera vez en la década de los 60, causando síntomas similares a los del resfriado común. A pesar de que se consideran virus de baja **patogenicidad**, y en la mayoría de los casos, la enfermedad se resuelve sin ninguna complicación, en personas mayores o con el sistema inmunológico debilitado los síntomas pueden ser graves<sup>3</sup>.



**Figura 1.** Estructura del SARS CoV-2  
**Nota:** Imagen creada con BioRender.

En 2002 se detectó en China el *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV), que tal y como indica su nombre, provoca problemas respiratorios graves<sup>3</sup>. Este virus se extendió a 29 países y regiones, dando lugar a la primera epidemia por coronavirus, en la que 8098 personas fueron infectadas<sup>4</sup>. Desde el 2004 no se han reportado casos nuevos de esta enfermedad<sup>5</sup>.

Posteriormente, en el 2004 y el 2005 se descubrieron otros dos coronavirus, el HCoV-NL63 y HCoV-HKU1, respectivamente. En el primer caso, los pacientes suelen desarrollar infecciones respiratorias que, en algunos casos, pueden llegar a ser graves en niños, ancianos o pacientes inmunodeprimidos, mientras que el HCoV-HKU1 provoca principalmente fiebre, tos, rinorrea y sibilancias, e infecciones respiratorias en pacientes vulnerables. Estos dos virus también tienen una baja patogenicidad<sup>3</sup>.

Siete años más tarde apareció el *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) en Arabia Saudí. Al igual que el SARS-CoV, este virus da lugar, principalmente, a complicaciones respiratorias, no obstante, también se han reportado alteraciones gastrointestinales, cardiovasculares, renales y neurológicas<sup>3</sup>. Si bien la baja tasa de contagio y la alta letalidad (35% de muertes tras la infección)<sup>6</sup> del virus limitó su expansión, el MERS-CoV ha sido el protagonista de la segunda epidemia por coronavirus, que afectó a 27 países en Asia, América, Europa y África<sup>3</sup>.

Finalmente, en diciembre de 2019 se detectó en Wuhan, China el primer caso de infección por el *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Este nuevo virus, muy similar al SARS-CoV, se expandió por todo el mundo a gran velocidad, dando lugar a la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Los datos más recientes indican que, a nivel mundial, aproximadamente 771,679,618 personas han sido contagiadas por el virus, de las cuales 6,977,023 han fallecido<sup>7</sup>. Durante esta situación de emergencia sanitaria internacional, el mundo fue testigo de una carrera, por parte de toda la comunidad científica, en búsqueda de la vacuna para la COVID-19.

Como resultado, cinco vacunas han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés)<sup>8</sup> y ocho por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>9</sup>, lo que ha contribuido a que lentamente se haya logrado frenar la expansión del virus hasta el punto de que el 5 de mayo de 2023 se declarase el fin de la pandemia. A pesar de ello, la COVID-19 sigue siendo un gran problema de salud pública para muchos países del mundo<sup>3</sup>.

### SARS-COV-2 Y COVID-19

El SARS-CoV-2 pertenece al género Betacoronavirus y comparte su genoma en un 70% y un 40% con el del SARS-CoV y MERS-CoV, respectivamente. Tal y como se detalla a continuación, una parte esencial del mecanismo de infección de los coronavirus es la unión entre la glicoproteína S del virus y un receptor de la célula huésped, el cual es específico para cada tipo de coronavirus. Dicho receptor determina el modo en el que el virus entra a la célula y los órganos que son vulnerables a la infección. El SARS-CoV-2, en particular, se une únicamente al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2)<sup>2</sup>, que se encuentra principalmente en las células epiteliales del pulmón, las glándulas salivales y de la lengua, así como en los **enterocitos** del intestino delgado<sup>10</sup>.

### Mecanismo de infección del sars-CoV-2

La infección del SARS-CoV-2 inicia con la unión de la glicoproteína S del virus con el receptor ECA2 presente en la superficie de la célula huésped. A continuación, se produce la fusión de la envoltura viral con la **citomembrana** de la célula gracias a una serie de **proteasas**, principalmente la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2), cuya función es cortar la glicoproteína S en dos<sup>11-13</sup>.

El virus entra a la célula huésped por **endocitosis**, libera su genoma viral en el citoplasma celular, y dado que actúa como un **ARNm**, la célula lo reconoce como su propio material genético. Esto activa la maquinaria celular, de modo que el **ribosoma** inicia el proceso de traducción del ARN

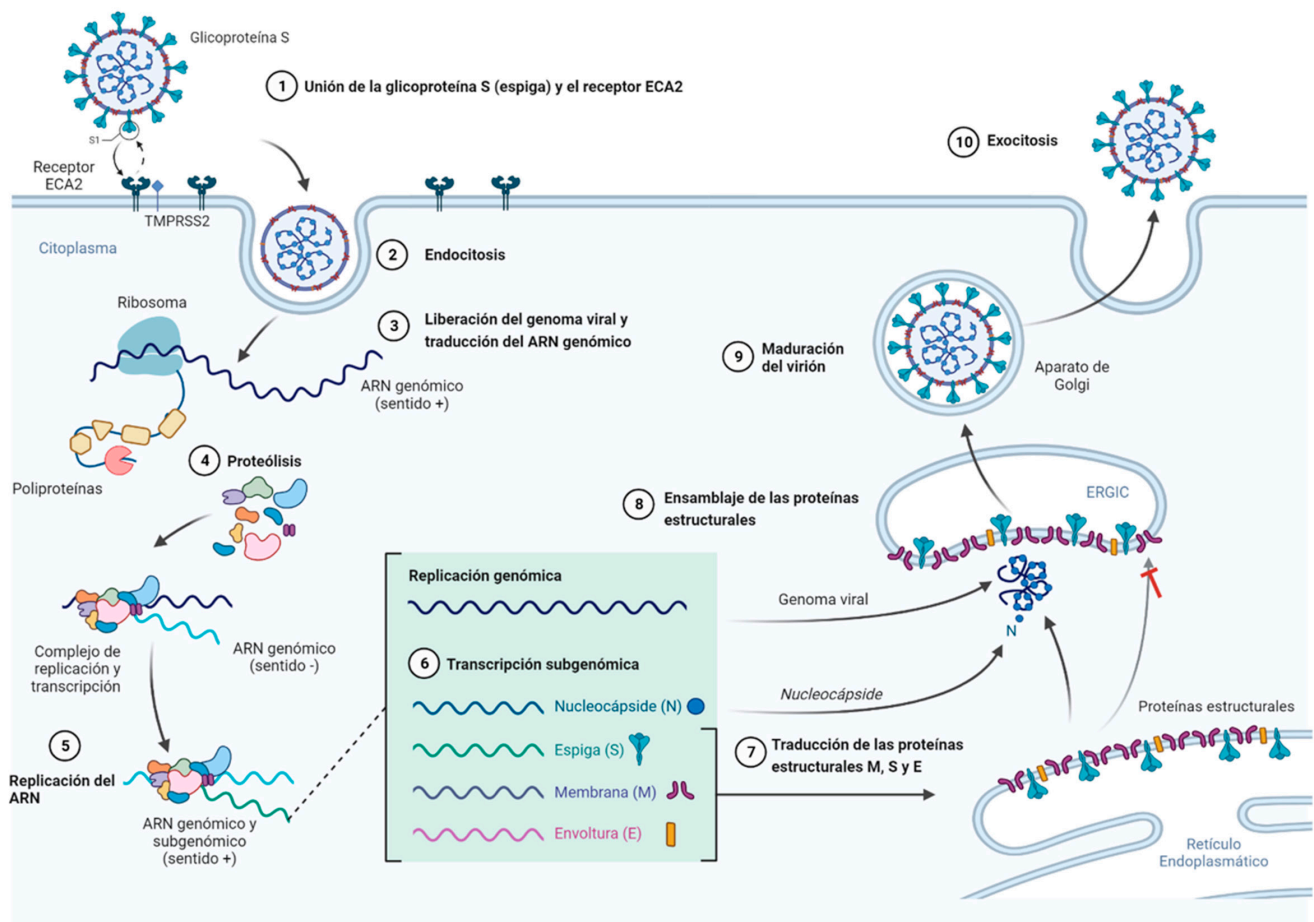
genómico para formar una serie de **poliproteínas**, que, mediante la **proteólisis**, se dividen en proteínas más pequeñas, entre las que se encuentra la **proteína ARN polimerasa** y las **proteínas no estructurales**<sup>11-13</sup>.

Este conjunto de proteínas forma el complejo de replicación y **transcripción**, con el que se inicia el proceso de replicación del genoma viral. Durante este proceso, a partir del ARN genómico (sentido +) que ha ingresado a la célula y que sirve como plantilla, se crea una copia de ARN genómico (sentido -). Esta copia se transcribe de nuevo para generar un ARN genómico (sentido +), que será el genoma viral de los nuevos virus, así como un ARN subgenómico (sentido +) que traducirá y formará las proteínas estructurales (M, S, N y E)<sup>11-13</sup>.

Una vez sintetizadas, las proteínas M, S y E se unen al **retículo endoplásmico**, donde se terminan de formar, mientras que la proteína N envuelve el genoma viral, dando lugar a la nucleocápside. Después, las proteínas M, S y E pasan al **aparato de Golgi** a través del compartimento intermedio del retículo endoplásmico-Golgi (ERGIC). En el aparato de Golgi se ensamblan las proteínas M, S y E con la nucleocápside y se finaliza la maduración del virión, el cual es liberado al exterior de la célula a través de una **exocitosis** (ver Figura 2.)<sup>11-13</sup>.

### Respuesta del sistema inmunológico ante el SARS-CoV-2

Tras la infección por SARS CoV-2, se produce una respuesta por parte del sistema inmunológico,



**Figura 2.** Mecanismo de infección del SARS CoV-2  
**Nota:** Imagen creada con BioRender.

que puede ser innata o adquirida. Por una parte, la inmunidad innata, es la primera que sale a combatir y proporciona una respuesta inmediata en el momento en el que se detecta el virus. Si bien este tipo de inmunidad nos protege frente a muchos patógenos, es muy poco específico y activa el mismo mecanismo de acción independientemente del patógeno, por lo que no es suficiente en algunos casos. Por ello, cuando la inmunidad innata no consigue controlar la infección, se activa la inmunidad adaptativa, la cual sí es capaz de reconocer las diferencias entre los microorganismos, toxinas o antígenos y dar una respuesta específica. Además, cuenta con memoria inmunológica, es decir, que reconoce los patógenos que ya han sido combatidos en infecciones anteriores para atacarlos con mayor eficacia<sup>14</sup>.

En cada uno de los tipos de inmunidad se ponen en acción diferentes células y proteínas que abordan la infección de determinada manera, dando lugar a gran parte de los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, en ambos casos, uno de los principales mecanismos es la inflamación, la cual es posible gracias a la secreción de un tipo de proteína llamada citoquina o interleuquina (IL)<sup>14</sup>.

En algunos casos, esta respuesta inflamatoria es descontrolada y se produce una tormenta de citoquinas, en la que no solo se ataca a los virus y células infectadas, sino que también se lesiona los tejidos y órganos sanos<sup>14</sup>. Esta respuesta es la protagonista de los casos más severos de la COVID-19, y puede inducir, a su vez, un fallo multiorgánico (FMO)<sup>15,16</sup>, caracterizado por la alteración de más de un sistema orgánico vital, principalmente los sistemas respiratorio, cardiovascular y nervioso<sup>17</sup>.

### Características clínicas de la COVID-19

La respuesta del sistema inmunológico ante el virus es la que determina, en parte, los síntomas de la enfermedad y su gravedad. Además, la presencia de comorbilidades (p. ej., obesidad, hipertensión, enfermedades pulmonares etc.) y las características demográficas como una edad avanzada, el género masculino, así como el tabaquismo o alcoh-

lismo son factores de riesgo para tener síntomas más graves<sup>18-19</sup>. Por lo tanto, la presentación de la COVID-19 puede variar desde un cuadro asintomático, que representa el 40% de todos los casos, hasta personas que desarrollan síntomas críticos, o incluso puede causar la muerte<sup>20</sup>.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>21</sup> los síntomas más comunes de la COVID-19 son la fiebre, escalofríos y dolor de garganta, aunque también pueden aparecer otros síntomas como dolores musculares, fatiga, congestión nasal, dolor de cabeza, mareo, tos, opresión o dolor en el pecho, dificultad para respirar, anosmia y ageusia, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarrea. Estos síntomas suelen ser parte de un cuadro leve de la enfermedad, y normalmente aparecen entre 2 y 7 días después de la exposición al virus, y suelen durar aproximadamente una semana.

En los casos moderados a graves, los pacientes desarrollan neumonía e/o hipoxia, y, por lo general, requieren hospitalización. En los casos críticos se puede producir una insuficiencia respiratoria, shock séptico o un FMO, lo que conlleva el ingreso de la persona en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y, por consiguiente, la asistencia respiratoria mecánica, y en casos mucho más severos incluso la muerte<sup>22,23</sup>.

A pesar de que el sistema respiratorio, donde hay una mayor expresión de la ECA<sup>24</sup>, es el principal afectado en esta enfermedad, existe un porcentaje de pacientes que cursan con alteraciones cardíacas, gastrointestinales, renales, hepáticas, endocrinológicas, dermatológicas, oculares, neurológicas o neuropsicológicas<sup>25</sup>.

### ALTERACIONES NEUROLÓGICAS

Según la literatura más reciente, entre un 35% y 85% de los pacientes infectados por el SARS CoV-2 presentan alteraciones del sistema nervioso, tanto periférico (SNP) como central (SNC)<sup>26</sup>. Las alteraciones del SNP tienden a ser las más leves e incluyen principalmente anosmia, ageusia y mialgia<sup>27,28</sup>, mientras que las lesiones del SNC dan lugar a alteracio-

nes más graves como la pérdida del conocimiento, enfermedad cerebrovascular isquémica, encefalopatía, encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda, encefalitis, meningitis, ataques epilépticos y enfermedades desmielinizantes como el síndrome de Guillain-Barré (SGB)<sup>27-30</sup> caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2. La presencia de estas alteraciones neurológicas en la COVID-19 empeora el pronóstico de los pacientes. Por ejemplo, se ha visto que la encefalopatía se relaciona con ingresos hospitalarios más largos, una peor funcionalidad tras el alta y una mayor tasa de mortalidad. De igual manera, casi un tercio de los pacientes infectados por el SARS CoV-2 y que presentan enfermedad cerebrovascular fallecen<sup>31</sup>.

Aunque los mecanismos que subyacen a la alteración neurológica tras la infección por el SARS CoV-2 siguen siendo motivo de debate, hay tres teorías que han obtenido un mayor apoyo científico. Una primera hipótesis postula que hay una infección directa del virus al cerebro; algunos autores indican que el acceso se da mediante la mucosa nasal, la **lámina cribiforme** y el bulbo olfatorio, y que por ello uno de los síntomas es la anosmia<sup>25</sup>, mientras que otros sostienen que se produce a través de las terminaciones nerviosas del SNP o del torrente sanguíneo<sup>32-33</sup>. Independientemente de la vía de acceso, en diversos estudios se ha reportado la presencia de partículas víricas tanto en el líquido cefalorraquídeo como en el cerebro de personas infectadas<sup>34-35</sup>. La segunda hipótesis propone que el daño cerebral es el resultado de la respuesta inflamatoria orquestada por la tormenta de citoquinas, que altera el sistema vascular del cerebro y la barrera hematoencefálica<sup>36</sup>. Una última hipótesis sugiere que la unión entre el SARS CoV-2 y la ECA2 provoca la liberación de angiotensina II, una sustancia que contrae los vasos sanguíneos, por lo tanto, se puede producir un bloqueo del flujo sanguíneo en el cerebro que causa hipoxia y provoca lesiones en el tejido cerebral, dando lugar a manifestaciones neurológicas y cognitivas<sup>37</sup>.

## ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS

De manera similar a lo que sucede típicamente en estas afecciones, el daño neurológico mediado por

el SARS-CoV-2 puede provocar secuelas a corto y largo plazo que afectan tanto el funcionamiento cognitivo como la salud mental de los pacientes. No obstante, se ha visto que incluso las personas que han tenido presentaciones leves de la enfermedad y que no han requerido de hospitalización también pueden presentar secuelas cognitivas y emocionales tras ser infectados por el virus. De hecho, la presencia de síntomas como fatiga mental, problemas de concentración, confusión, olvidos recurrentes, pensamiento lento e incluso desorientación hacen parte del cuadro clínico conocido coloquialmente como “niebla mental”<sup>38-40</sup>. Aunque estos síntomas pueden desaparecer poco después de recuperarse de la enfermedad, muchas personas continúan experimentándolos durante más de dos meses después de la infección. La presencia de estos problemas cognitivos, junto con otros síntomas físicos/somáticos (p. ej., cambio en el gusto/olfato, problemas respiratorios y digestivos) y emocionales (p. ej., ansiedad, depresión, irritabilidad) a largo plazo es lo que se ha denominado como “síndrome post-COVID persistente” o “COVID persistente”<sup>38-40</sup>. Si bien el principal mecanismo propuesto para la aparición de la niebla mental es la neuroinflamación provocada por el sistema inmunológico, hay investigadores que argumentan que hay otros factores multifactoriales pueden mediar (directa o indirectamente) estos síntomas, como los trastornos psiquiátricos (p. ej., ansiedad y depresión) y las alteraciones del sueño<sup>40,41</sup>.

A pesar de que las secuelas de la COVID-19 tienen un fuerte impacto en el funcionamiento y la calidad de vida de las personas<sup>42</sup>, gran parte de la investigación en este ámbito se centra principalmente en reportar las alteraciones a través de estudios de casos<sup>43</sup> y desde una perspectiva puramente diagnóstica. Sin embargo, son escasos los estudios en los que se utilizan otras herramientas para examinar dichas secuelas, como las pruebas neuropsicológicas, la resonancia magnética funcional (RMf) u otros instrumentos estandarizados/validados.

Por ejemplo, Zhou et al. (2020)<sup>44</sup> encontraron que, en comparación con los controles sanos, los 29 pacientes de su muestra obtuvieron peores

resultados en las pruebas que evaluaban atención sostenida. Por su parte, Ferrucci et al. (2021)<sup>45</sup> realizaron una evaluación neuropsicológica a 53 pacientes a los 5 y 12 meses después de ser dados de alta del hospital. Los autores encontraron que el 63.2% de los participantes obtuvo un bajo rendimiento en al menos una de las pruebas. Aunque las puntuaciones mejoraron al año, la velocidad de procesamiento y la memoria verbal y espacial continuaron afectadas. Poletti et al. (2021)<sup>46</sup> reportaron resultados similares, donde un alto porcentaje de los pacientes con COVID-19 obtuvo puntuaciones bajas en al menos un dominio cognitivo al mes (79%) y a los 3-6 meses (75%) después de la infección. Además, al compararlos con controles sanos, los pacientes rindieron peor en las pruebas de velocidad de procesamiento y coordinación motora. Miskowiak et al. (2021)<sup>47</sup> también encontraron que entre el 59% y 65% de su muestra de 29 participantes con COVID-19 mostró alteraciones cognitivas, principalmente en memoria verbal y funciones ejecutivas 3-4 meses después del alta hospitalaria. Más recientemente, Schild et al. (2023)<sup>48</sup>, en un estudio transversal, encontraron que de los 52 pacientes con COVID persistente que evaluaron, más de la mitad presentaba un trastorno neurocognitivo, con alteraciones en la memoria y las funciones ejecutivas (60.7%), atención (51.6%), lenguaje (35.5%) y las habilidades perceptivas y motoras (29%).

Otros grupos de investigación han explorado la presencia de síntomas persistentes tras la COVID-19 a través de autoreportes en encuestas en línea. Así pues, Orrú et al. (2021)<sup>49</sup> encontraron que los problemas de concentración estaban dentro de los síntomas más reportados por los 507 pacientes que contestaron a su encuesta, junto con el dolor de cabeza, la fatiga y la mialgia. Davis et al. (2021)<sup>50</sup> recogieron información sobre la prevalencia de 203 síntomas en una muestra de 3762 personas, de las cuales 1020 habían tenido COVID-19 confirmado por un test y el resto sospechaba haber tenido la enfermedad sin haber sido comprobada. Estos autores encontraron que, incluso 7 meses después de la infección, gran parte de su muestra continuaba presentando síntomas, principalmente problemas cognitivos (88%), fatiga (86.7%) y malestar después de hacer esfuerzo

(85.9%). En el estudio de Frontera et al. (2021)<sup>51</sup> los 999 pacientes con COVID persistente reportaron principalmente ansiedad, confusión mental, dificultad para concentrarse y olvido. Además, encontraron que las mujeres jóvenes hispanas eran más vulnerables a desarrollar estos síntomas. Ziauddeen et al. (2022)<sup>52</sup> obtuvieron datos acerca de los síntomas persistentes de 2550 participantes de Reino Unido, y encontraron que el 88.8% refería síntomas cardiopulmonares, cognitivos y fatiga. Además, una mayor gravedad de los síntomas se asoció con ser mujer, tener ingresos más bajos y tener problemas de salud previos a la infección por el SARS CoV-2. En Malasia, Moy et al. (2022)<sup>53</sup> encontraron que el 44% de los 732 pacientes que respondieron a su encuesta reportaron síntomas persistentes, siendo la fatiga, la confusión mental, la depresión, la ansiedad y el insomnio los más prevalentes. Al igual que en los estudios de Frontera et al. (2021)<sup>51</sup> y Ziauddeen et al. (2022)<sup>52</sup>, estos autores también reportaron que las mujeres tenían mayor riesgo de presentar estas secuelas. Los resultados de Kim et al. (2022)<sup>54</sup> son muy similares a los de Moy et al. (2022)<sup>53</sup> en cuanto a que los síntomas persistentes más reportados por su muestra de 454 personas fueron la fatiga, los problemas de concentración y memoria, depresión y ansiedad. Por último, en la encuesta de McLaughlin et al. (2023)<sup>55</sup> 253 personas de Escocia indicaron que los síntomas persistentes más prevalentes eran malestar por esfuerzo (95%), fatiga (85%) y problemas cognitivos (68%).

Recientemente, un grupo de investigadores de España y Estados Unidos realizaron una investigación en la que se recogió información, a través de una encuesta en línea distribuida globalmente, sobre la presencia de síntomas neuroconductuales antes, durante y después de la infección por el SARS CoV-2. Estos síntomas fueron reportados a través del *Neurobehavioral Symptom Inventory (NSI)*. Además, se recogieron datos demográficos e información sobre la gravedad de los síntomas y las intervenciones médicas recibidas. De esta investigación se han publicado dos artículos. En el primer artículo<sup>56</sup>, se comparó la presencia de los síntomas neuroconductuales reportados por los participantes en los tres tiempos, permitiendo observar su

evolución. Además, se evaluaron los posibles factores de riesgo para el desarrollo de dichos síntomas. Finalmente, se hizo una comparación de la presencia de los síntomas por regiones del mundo. Se encontró un incremento de todos los síntomas durante la infección en comparación con el estado premórbido de los participantes, siendo más notorios la fatiga y los dolores de cabeza (síntomas afectivos), los mareos y los cambios en el gusto/olfato y apetito (síntomas somáticos), así como los problemas de atención y procesamiento lento de la información (síntomas cognitivos). Al examinar la evolución de estos síntomas, incluso 5 meses después de superar la enfermedad, se encontró una ligera mejora de los síntomas somáticos y afectivos, mas no de los síntomas cognitivos. Además, los factores de riesgo relacionados con el aumento de estos síntomas fueron: ser mujer/trans, estar desempleado, ser joven, tener menor nivel educativo, tener otra condición de salud crónica, mayor gravedad de la COVID-19, mayor número de días desde el diagnóstico de la COVID-19, no haber recibido oxigenoterapia y haber sido hospitalizado. Por otra parte, las personas de América del Norte, Europa y Asia Central reportaron tener mayores síntomas neuroconductuales tras la infección que aquellas personas de América Latina y África subsahariana.

En el segundo artículo<sup>57</sup>, se aplicó un novedoso análisis de redes psicométricas que permitió examinar las interconexiones entre los síntomas neuroconductuales persistentes de la COVID-19 (cognitivos, afectivos y somáticos). Para ello, se utilizó únicamente la muestra de participantes hispanohablantes infectados por el SARS CoV-2 (n=650) y se comparó con un grupo de personas, también hispanohablantes, que habían completado el NSI antes de la pandemia (n=443), como parte de un estudio anterior<sup>58</sup>. En la muestra con COVID-19 se obtuvo una red bien interrelacionada, en la que cada síntoma neuroconductual estaba conectado positivamente a la red, siendo los dolores de cabeza, la frustración, los problemas de audición, los olvidos y la ansiedad los síntomas más centrales. En cambio, la red de la muestra sin COVID-19 resultó estar en gran medida desarticulada, con la mayoría de los síntomas somáticos

formando su propio grupo, sin conexiones con otros grupos de síntomas y la fatiga estando desconectada de todos los síntomas.

Aunque una de las mayores limitaciones del uso de encuestas en línea es que no se puede garantizar la veracidad de lo informado por los participantes, es una herramienta muy útil y válida para obtener información de muestras muy grandes y de diversas regiones del mundo, lo que facilita la representatividad de la población y la generalización de los resultados.

Por otra parte, varios estudios de neuroimagen han concluido que estas alteraciones neuropsicológicas podrían estar relacionadas con lesiones estructurales y cambios metabólicos en el cerebro, principalmente en la sustancia blanca<sup>59</sup>. Asimismo, algunos estudios han encontrado que la conectividad estructural y funcional también se encuentra alterada en estos pacientes. Por ejemplo, Fischer et al. (2022)<sup>60</sup> compararon la conectividad funcional y estructural de 11 pacientes con trastorno de la conciencia (DoC, por sus siglas en inglés) debido a la COVID-19, 18 pacientes con DoC por traumatismo craneoencefálico severo (TCE) y 14 controles sanos. Dentro de los hallazgos, se destaca que, en comparación con los controles sanos, los pacientes con COVID-19 mostraron una reducida conectividad de la red neuronal por defecto (DMN), así como una reducción en la conectividad entre la DMN y la red de saliencia (SN). De manera similar, Díez-Cirarda et al. (2022)<sup>61</sup> realizaron un estudio transversal de neuroimagen funcional y estructural, además de una evaluación neuropsicológica a 86 pacientes con COVID persistente y 36 controles sanos, encontrando alteraciones principalmente en atención y memoria, así como hipoconectividad entre la circunvolución parahipocampal izquierda y derecha, y entre el cerebelo III izquierdo y la corteza orbital superior frontal izquierda y derecha.

En el reciente estudio de Ramos-Usuga (2024)<sup>62</sup> se comparó longitudinalmente el funcionamiento cognitivo y la conectividad funcional de un grupo de pacientes ingresados en la UCI por un FMO debido a la COVID-19 con el de otro grupo de

pacientes con FMO debido a otra causa y un grupo de controles sanos. El principal hallazgo fue un patrón de hipoconectividad entre la RND y la red de saliencia en los pacientes con COVID-19, que se asoció con peores puntuaciones en atención y velocidad de procesamiento de la información. En personas sanas, la RND y la red de saliencia presentan una conectividad negativa, es decir, que una mayor activación de una de las redes implica una menor activación en la otra. Esto es debido a que la RND se asocia con un estado de reposo o introspectivo, mientras que la red de saliencia está implicada en la integración de información sensorial, emocional y cognitiva para facilitar procesos cognitivos superiores como la comunicación, la autoconciencia y el comportamiento social<sup>63</sup>. Por lo tanto, la disminución de la conectividad funcional entre estas redes, encontrada en los pacientes con COVID-19, supone un patrón atípico ya reportado en el estudio de Fischer et al. (2022)<sup>60</sup>, y que, de hecho, ha sido observado en otras poblaciones clínicas<sup>64-66</sup>.

A excepción de las investigaciones previamente mencionadas, la mayoría de los estudios realizados con neuroimagen, incluidos aquellos que combinan esta herramienta con la neuropsicología<sup>67,68</sup>, se centran en la evaluación de cambios estructurales o metabólicos en el cerebro de los pacientes con COVID-19<sup>43,69-71</sup>, sin incluir la evaluación funcional.

El estudio de la conectividad funcional, y en concreto, en estado de reposo (fMRI-resting state) ha demostrado tener múltiples ventajas tanto en investigación como en la clínica y ser una herramienta sumamente útil para la evaluación de diversas enfermedades del SNC<sup>72</sup>, las cuales parecen tener la etiología en desórdenes de la conectividad cerebral<sup>64-66,73,74</sup>. Por ello, el uso de estas técnicas de neuroimagen y su combinación con el examen neuropsicológico podría suponer un avance para la comprensión de alteraciones neuropsicológicas que presentan algunas personas que han tenido COVID-19. Además, teniendo en cuenta que muchos de estos pacientes presentan secuelas a largo plazo, es preciso realizar más estudios longitudinales.

## CONCLUSIONES

A pesar de que la COVID-19 ya no se considera una emergencia sanitaria internacional, y los casos de infección y muerte por este virus han disminuido considerablemente, existe una preocupación generalizada por las secuelas que está dejando esta enfermedad en un alto porcentaje de personas infectadas. La COVID persistente o síndrome post-COVID, como así se le ha llamado a este síndrome, puede cursar con una amplia variedad de síntomas que difieren de una persona a otra y que pueden seguir presentes más de dos meses después de la infección. No obstante, según los estudios realizados en este campo, los síntomas más prevalentes son la fatiga y los problemas cognitivos, principalmente dificultades atencionales, procesamiento lento de la información y olvidos frecuentes. Además, algunos estudios también han reportado problemas emocionales como ansiedad y depresión. Por otra parte, en las pocas investigaciones en las que se ha evaluado la conectividad funcional en estos pacientes, se ha encontrado una hipoconectividad entre diversas redes neuronales, como la red de saliencia o la red neuronal por defecto (RND), que se asocia con alteraciones cognitivas medidas con pruebas neuropsicológicas.

Si bien la comunidad científica se ha volcado en el estudio del SARS CoV-2 y la COVID-19 desde el momento en el que se reportaron los primeros casos y la investigación ha proporcionado información muy relevante sobre las posibles secuelas neuropsicológicas de las personas que han tenido COVID-19, se requiere de más estudios en este tema que suplan las limitaciones que tiene la literatura disponible hasta la fecha. En primer lugar, la mayoría de los estudios que evalúan la presencia de síntomas persistentes tras la COVID-19 a través de encuestas en línea no utilizan instrumentos estandarizados/validados, sino que incluyen preguntas creadas por los propios autores. Además, la muestra de la mayor parte de los estudios es relativamente pequeña a pesar del alcance que puede tener este tipo de diseños, y proviene principalmente de países anglosajones, sin incluir personas de otras regiones del mundo. De hecho, tal y como ocurre en otros ámbitos científicos, los

estudios que incluyen poblaciones de habla hispana son mínimos. Esto supone una gran limitación teniendo en cuenta que los países latinoamericanos, donde se concentra la mayor parte de los hispanohablantes, han sido gravemente afectados por la pandemia de COVID-19, tanto a nivel sanitario, quedando patentes las debilidades de los sistemas de salud, como a nivel socioeconómico, aumentando las desigualdades existentes en estos países. Cabe señalar también que son pocos los estudios que exploran otros aspectos relevantes más allá de los propios síntomas, como factores de riesgo para el desarrollo de las secuelas y variables que intensifican los síntomas.

En cuanto a los estudios que evalúan las secuelas cognitivas a través de técnicas más directas y objetivas como la evaluación neuropsicológica y/o las técnicas de neuroimagen, es preciso señalar que son muy limitados los que combinan estas dos herramientas de evaluación. Además, la gran mayoría de estudios de neuroimagen, incluidos los pocos que también incluyen medidas cognitivas, evalúan cambios estructurales o metabólicos en el cerebro, dejando de lado la conectividad funcional.

Finalmente, una de las mayores limitaciones se relaciona con el diseño transversal que tiene la mayoría de los estudios. Teniendo en cuenta la presencia de las secuelas a corto y a largo plazo de la enfermedad, se hace necesario realizar estudios longitudinales que permitan seguir la evolución de los síntomas y comprenderlos mejor, con el objetivo último de poder desarrollar programas de manejo e intervención que mejoren la funcionalidad y la calidad de vida de estas personas.

## GLOSARIO<sup>1</sup>

**Aparato de Golgi:** orgánulo celular que ayuda en la fabricación y empaquetamiento de las proteínas y los lípidos, especialmente de aquellas proteínas destinadas a ser exportadas por la célula.

**ARN viral:** ácido nucleico formado por una cadena de ribonucleótidos que constituye el material genético de algunos virus.

**ARN mensajero (ARNm):** es un tipo de ARN de cadena única que participa en la síntesis de las proteínas.

**Blood oxygenation level dependent (BOLD):** cambios en el nivel de oxigenación de la sangre que están asociados con la actividad neuronal, y que pueden medirse a través de la resonancia magnética funcional.

**Citomembrana:** capa lipídica que separa el medio intracelular del extracelular.

**Citoplasma:** líquido gelatinoso que llena el interior de una célula.

**Endocitosis:** Proceso por el cual la célula introduce moléculas grandes o partículas a su interior

**Enterocito:** tipo de célula del epitelio intestinal que recubre toda la superficie interna del intestino delgado. Su función es la de digerir los alimentos y absorber sus nutrientes.

**Exocitosis:** Proceso por el cual la célula transporta al exterior moléculas grandes o partículas a través de su membrana.

**Genoma:** conjunto del material hereditario de un organismo.

**Glicoproteína:** moléculas compuestas por una proteína unida a uno o varios glúcidos.

**Lámina cribiforme:** estructura ósea delgada situada en la parte superior de la cavidad nasal, que contiene pequeños orificios a través de los cuales pasan los filamentos nerviosos olfativos.

**Patogenicidad:** la capacidad de los parásitos para infectar un huésped y causar enfermedad.

**Poliproteína:** proteínas que se sintetizan como una única macromolécula y que luego se divide en varias proteínas diferentes.

**Proteasa:** enzima que rompe los enlaces peptídicos de las proteínas para dividirlos en proteínas más pequeñas.

**Proteínas ARN polimerasas:** conjunto de proteínas con carácter enzimático capaces de polimerizar los ribonucleótidos para sintetizar ARN a partir de una secuencia de ARN viral que sirve como patrón o molde.

**Proteólisis:** degradación de proteínas ya sea mediante enzimas específicas, llamadas proteasas, o por medio de digestión intramolecular.

<sup>1</sup> Las palabras incluidas en el glosario se han señalado en negrita en el texto.

**Retículo endoplásmico:** orgánulo celular, que puede ser liso o rugoso, y cuya principal función es producir proteínas para que el resto de la célula pueda funcionar.

**Ribosoma:** orgánulo celular encargado de unir aminoácidos para formar proteínas.

**Traducción:** proceso mediante el cual se produce la síntesis de las proteínas a partir de la unión de cadenas de aminoácidos. Este proceso tiene lugar gracias a la codificación de la información del ARNm.

**Transcripción:** proceso mediante el cual una célula elabora una copia de ARN a partir de una pieza de ADN. Esta copia de ARN, que se llama ARN mensajero (ARNm), transporta la información genética que se necesita para elaborar las proteínas en una célula. En el caso de los virus ARN monocatenario positivos, la transcripción se realiza del ARN viral al ARNm.

**Viriión:** partícula vírica morfológicamente completa e infecciosa, formada un el ácido nucleico, ADN o ARN, y proteínas víricas.

#### *Declaración de intereses*

Los/as autores/as no tienen conflictos de intereses que declarar

#### *Financiamiento*

Este trabajo fue apoyado por una beca predoctoral de Gobierno Vasco (PRE\_2019\_1\_0164).

## REFERENCIAS

1. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. Turk J Med Sci. 2020 Apr 21;50(SI-1):549–56.
2. Zhang XY, Huang HJ, Zhuang DL, Nasser MI, Yang MH, Zhu P, et al. Biological, clinical and epidemiological features of COVID-19, SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2. Infect Dis Poverty. 2020 Dec;9(1):99.
3. Kesheh MM, Hosseini P, Soltani S, Zandi M. An overview on the seven pathogenic human coronaviruses. Rev Med Virol. 2022 Mar;32(2):e2282.
4. Hui DSC, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome. Infectious Disease Clinics of North America. 2019 Dec;33(4):869–89.
5. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/sars/index-sp.html>
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) [Internet]. 2022. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
7. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2023. Available from: <https://covid19.who.int/#:~:text=Globally%2C%20as%20of%2012%3A00pm%20CET%2C,vaccine%20doses%20have%20been%20administered>
8. Food and Drug Administration (FDA). Vacunas contra el COVID-19 [Internet]. 2023. Available from: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-en-espanol/vacunas-contr-el-covid-19>
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Información de vacunas autorizadas [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/vacunas-contr-la-covid%E2%80%9119/informacion-de-vacunas-autorizadas/>
10. Pastrian-Soto G. Presencia y Expresión del Receptor ACE2 (Target de SARS-CoV-2) en Tejidos Humanos y Cavidad Oral. Posibles Rutas de Infección en Órganos Orales. Int J Odontostomat. 2020 Dec;14(4):501–7.

11. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020 Oct 23;m3862.
12. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):141–54.
13. Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2021 May;13(33):1917–31.
14. Paola TP. Visión panorámica del sistema inmune. *Rev Méd Clín Las Condes*. 2012 Jul;23(4):446–57.
15. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Hist*. 2020 Dec;51(6):613–28.
16. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020 May;368(6490):473–4.
17. Marshall JC. The multiple organ dysfunction syndrome. In: Holzheimer RG, Mannick JA, editors. *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented*. Munich: Zuckschwerdt; 2001. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6868/>. Holzheimer RG, Mannick JA, editors.
18. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Factores que aumentan el riesgo de enfermarse gravemente a causa del COVID-19 [Internet]. 2023. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/risks-getting-very-sick.html>
19. Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations. *Front Public Health*. 2021 Sep 28;9:711616.
20. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2021 May;174(5):655–62.
21. Organización Mundial de la Salud (OMS). Coronavirus [Internet]. s.f. Available from: [https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab_1)
22. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020;96(1142):753–8.
23. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C, et al. CUADRO CLÍNICO DEL COVID-19. *Rev Méd Clín Las Condes*. 2021 Jan;32(1):20–9.
24. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004 Jun;203(2):631–7.
25. Vázquez JB, Menchén DA, Lloréns MMM, Moreno JS. Manifestaciones sistémicas y extrapulmonares en la COVID-19. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2022 May;13(55):3235–45.
26. Nolen LT, Mukerji SS, Mejia NI. Post-acute neurological consequences of COVID-19: an unequal burden. *Nat Med*. 2022 Jan;28(1):20–3.
27. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Jul;194:105921.
28. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol*. 2020 Nov;16(11):636–44.
29. Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ, Haider MA, Kherani D, Memon GM, et al. Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review. *Front Neurol*. 2020;11:518.
30. Mishra R, Banerjee AC. Neurological Damage by Coronaviruses: A Catastrophe in the Queue! *Front Immunol*. 2020;11:565521.
31. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Nov;7(11):2221–30.

32. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*. 2019 Dec 20;12(1):14.
33. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Sep 30];26. Available from: <https://www.medsci-monit.com/abstract/index/idArt/928996>
34. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol*. 2020 Nov;19(11):919–29.
35. Li Y, Zhang Y, Tan B. What can cerebrospinal fluid testing and brain autopsies tell us about viral neuroinvasion of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2021 Jul;93(7):4247–57.
36. Isacson O. The Consequences of Coronavirus-Induced Cytokine Storm Are Associated With Neurological Diseases, Which May Be Preventable. *Front Neurol*. 2020;11:745.
37. Hirunpattarasilp C, James G, Freitas F, Sethi H, Kittler JT, Huo J, et al. SARS-CoV-2 binding to ACE2 triggers pericyte-mediated angiotensin-evoked cerebral capillary constriction. *bioRxiv*; 2021 Apr.
38. Hugon J, Msika EF, Queneau M, Farid K, Paquet C. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol*. 2021 Jun 18;269(1):44–6.
39. Mahase E. Covid-19: What do we know about “long covid”? *BMJ*. 2020 Jul 14;370:m2815.
40. Krishnan K, Lin Y, Prewitt KRM, Potter DA. Multidisciplinary Approach to Brain Fog and Related Persisting Symptoms Post COVID-19. *J Health Serv Psychol*. 2022 Feb;48(1):31–8.
41. Benzakour L, Assal F, Péron JA. Neuropsychological long-COVID: neurologic or psychiatric origin? *Rev Med Suisse*. 2021 Apr 28;17(736):822–6.
42. Méndez R, Balanzá-Martínez V, Luperdi SC, Estrada I, Latorre A, González-Jiménez P, et al. Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. *J Intern Med*. 2021 Sep;290(3):621–31.
43. Meo SA, Abukhalaf AA, Alomar AA, Al-Hussain F. Magnetic Resonance Imaging (MRI) and neurological manifestations in SARS-CoV-2 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Jan;25(2):1101–8.
44. Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. 2020 Oct;129:98–102.
45. Ferrucci R, Dini M, Rosci C, Capozza A, Groppo E, Reitano MR, et al. One-year cognitive follow-up of COVID-19 hospitalized patients. *Euro J of Neurology*. 2022 Jul;29(7):2006–14.
46. Poletti S, Palladini M, Mazza MG, De Lorenzo R, The COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Irene B, et al. Long-term consequences of COVID-19 on cognitive functioning up to 6 months after discharge: role of depression and impact on quality of life. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022 Aug;272(5):773–82.
47. Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler SM, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J, et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021 May;46:39–48.
48. Schild AK, Goereci Y, Scharfenberg D, Klein K, Lülling J, Meiberth D, et al. Multidomain cognitive impairment in non-hospitalized patients with the post-COVID-19 syndrome: results from a prospective monocentric cohort. *J Neurol*. 2023 Mar;270(3):1215–23.
49. Orrù G, Bertelloni D, Diolaiuti F, Mucci F, Di Giuseppe M, Biella M, et al. Long-COVID Syndrome? A Study on the Persistence of Neurological, Psychological and Physiological Symptoms. *Healthcare (Basel)*. 2021 May 13;9(5):575.
50. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *E Clin Med*. 2021 Aug;38:101019.
51. Frontera JA, Lewis A, Melmed K, Lin J, Kondziella D, Helbok R, et al. Prevalence and Predictors of Prolonged Cognitive and Psychological Symptoms Following COVID-19 in the United States. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:690383.

52. Ziauddeen N, Gurdasani D, O'Hara ME, Hastie C, Roderick P, Yao G, et al. Characteristics and impact of Long Covid: Findings from an online survey. *Sutcliffe CG, editor. PLoS ONE.* 2022 Mar 8;17(3):e0264331.
53. Moy FM, Hairi NN, Lim ERJ, Bulgiba A. Long COVID and its associated factors among COVID survivors in the community from a middle-income country—An online cross-sectional study. *Hafeez Kamran S, editor. PLoS ONE.* 2022 Aug 30;17(8):e0273364.
54. Kim Y, Bitna-Ha, Kim SW, Chang HH, Kwon KT, Bae S, et al. Post-acute COVID-19 syndrome in patients after 12 months from COVID-19 infection in Korea. *BMC Infect Dis.* 2022 Dec;22(1):93.
55. Mclaughlin M, Cerexhe L, Macdonald E, Ingram J, Sanal-Hayes NEM, Meach R, et al. A Cross-Sectional Study of Symptom Prevalence, Frequency, Severity, and Impact of Long-COVID in Scotland: Part I. *Am J Med.* 2023 Jul;S0002934323004606.
56. Ramos-Usuga D, Perrin PB, Bogdanova Y, Olabarrieta-Landa L, Alzueta E, Baker FC, Iacovides S, Cortes M, Arango-Lasprilla JC. Moderate, Little, or No Improvements in Neurobehavioral Symptoms among Individuals with Long COVID: A 34-Country Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Oct 2;19(19):12593. doi: 10.3390/ijerph191912593. PMID: 36231893; PMCID: PMC9564784.
57. Perrin PB, Ramos-Usuga D, West SJ, Merced K, Klyce DW, Lequerica AH, Olabarrieta-Landa L, Alzueta E, Baker FC, Iacovides S, Cortes M, Arango-Lasprilla JC. Network Analysis of Neurobehavioral Symptom Patterns in an International Sample of Spanish-Speakers with a History of COVID-19 and Controls. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Dec 23;20(1):183. doi: 10.3390/ijerph20010183. PMID: 36612505; PMCID: PMC9819652.
58. Lequerica AH, Arango-Lasprilla JC, Krch D. Factor analysis of the Neurobehavioral Symptom Inventory among a sample of Spanish-speakers. *Neuropsychol Rehabil.* 2020 Aug 31;1–14.
59. Huang Y, Ling Q, Manyande A, Wu D, Xiang B. Brain Imaging Changes in Patients Recovered From COVID-19: A Narrative Review. *Front Neurosci.* 2022 Apr 22;16:855868.
60. Fischer D, Snider SB, Barra ME, Sanders WR, Rapalino O, Schaefer P, et al. Disorders of Consciousness Associated With COVID-19: A Prospective Multimodal Study of Recovery and Brain Connectivity. *Neurology.* 2022 Jan 18;98(3):e315–25.
61. Díez-Cirarda M, Yus M, Gómez-Ruiz N, Polidura C, Gil-Martínez L, Delgado-Alonso C, et al. Multimodal neuroimaging in post-COVID syndrome and correlation with cognition. *Brain.* 2022 Oct 26;awac384.
62. Ramos-Usuga D, Jimenez-Marin A, Cabrera-Zubizarreta A, Benito-Sanchez I, Rivera D, Martínez-Gutiérrez E, Panera E, Boado V, Labayen F, Cortes JM, Arango-Lasprilla JC. Cognitive and brain connectivity trajectories in critically ill COVID-19 patients. *NeuroRehabilitation.* 2024;54(3):359-371. doi: 10.3233/NRE-230216. PMID: 38393927.
63. Menon V. Salience Network. In: Toga AW, editor. *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference.* Academic Press: Elsevier; 2015. p. 597–611.
64. Calhoun VD. Functional brain networks in schizophrenia: a review. *Front Hum Neurosci [Internet].* 2009 [cited 2022 Sep 30];3. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/neuro.09.017.2009/abstract>
65. Dennis EL, Thompson PM. Functional Brain Connectivity Using fMRI in Aging and Alzheimer's Disease. *Neuropsychol Rev.* 2014 Mar;24(1):49–62.
66. Palacios EM, Yuh EL, Chang YS, Yue JK, Schnyer DM, Okonkwo DO, et al. Resting-State Functional Connectivity Alterations Associated with Six-Month Outcomes in Mild Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2017 Apr 15;34(8):1546–57.
67. Cecchetti G, Agosta F, Canu E, Basaia S, Barbieri A, Cardamone R, et al. Cognitive, EEG, and MRI features of COVID-19 survivors: a 10-month study. *J Neurol.* 2022 Jul;269(7):3400–12.
68. Klinkhammer S, Horn J, Visser-Meily JMA, Verwijk E, Duits A, Slooter AJC, et al. Dutch multicentre, prospective follow-up, cohort study comparing the neurological and neuropsychological sequelae of hospitalised non-ICU- and ICU-treated COVID-19 survivors: a study protocol. *BMJ Open.* 2021 Oct;11(10):e054901.

69. Huang Y, Ling Q, Manyande A, Wu D, Xiang B. Brain Imaging Changes in Patients Recovered From COVID-19: A Narrative Review. *Front Neurosci*. 2022 Apr 22;16:855868.
70. Hafiz R, Gandhi TK, Mishra S, Prasad A, Mahajan V, Di X, et al. Higher limbic and basal ganglia volumes in surviving COVID-negative patients and the relations to fatigue. *Neuroimage: Reports*. 2022 Jun;2(2):100095.
71. Kremer S, Lersy F, de Sèze J, Ferré JC, Maamar A, Carsin-Nicol B, et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology*. 2020 Nov;297(2):E242–51.
72. Proal E, Alvarez-Segura M, de la Iglesia-Vayá M, Martí-Bonmatí L, Castellanos FX, Spanish Resting State Network. [Functional cerebral activity in a state of rest: connectivity networks]. *Rev Neurol*. 2011 Mar 1;52 Suppl 1:S3-10.
73. Luo C, Qiu C, Guo Z, Fang J, Li Q, Lei X, et al. Disrupted Functional Brain Connectivity in Partial Epilepsy: A Resting-State fMRI Study. Sporns O, editor. *PLoS ONE*. 2012 Jan 5;7(1):e28196.
74. Palacios EM, Sala-Llonch R, Junque C, Roig T, Tormos JM, Bargallo N, et al. Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Activity and Connectivity and Cognitive Outcome in Traumatic Brain Injury. *JAMA Neurol*. 2013 Jul 1;70(7):845.