

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

David González Trijueque¹ Laura González Guerrero² y Víctor Dujo López³

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.

¹ Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Madrid. Universidad Francisco de Vitoria.

² 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.

³ 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 WILCHES¹. 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.

¹ 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.

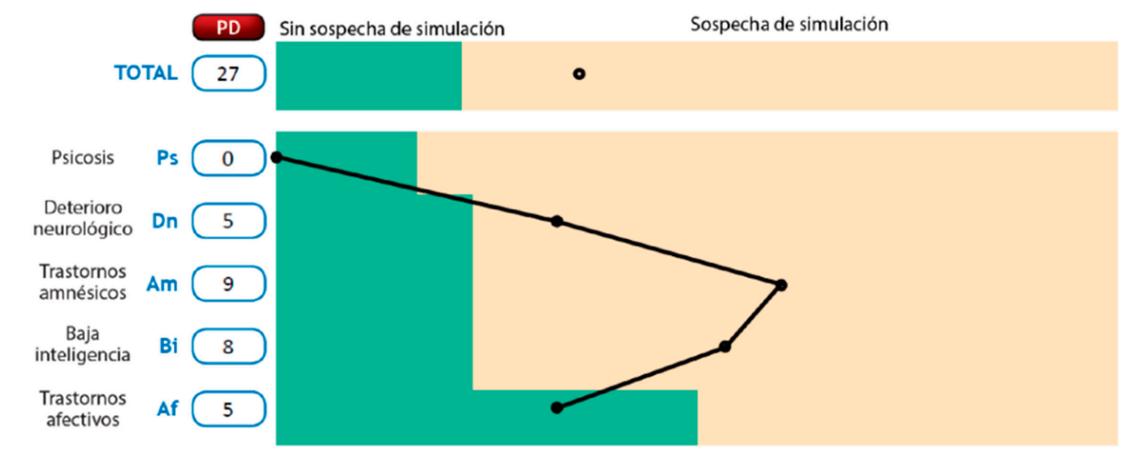


Figura 1. Resultados obtenidos por el peritado en el SIMS.

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
AV-I	19	<21	34	6	Bajo
MT	19	<20	40	15	Bajo
FV	13	<19	38	11	Bajo
AV-D	6	<7	38	11	Bajo
VP	9	<12	29	2	Muy bajo
Total	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.

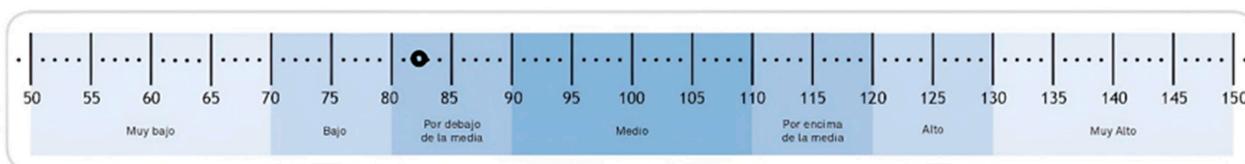
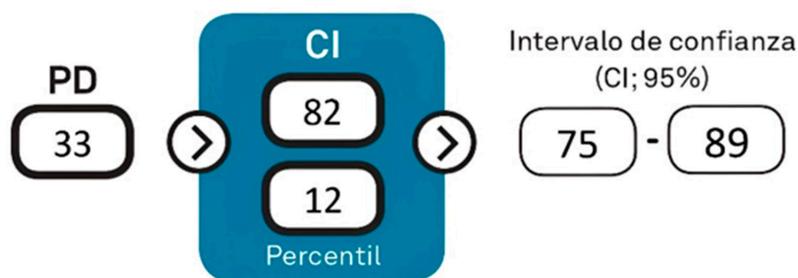
Velocidad de procesamiento (VP). Evalúa la velocidad psicomotora y tiene una importancia fundamental, ya que la velocidad con la que procesamos la información constituye la base para el correcto funcionamiento de otras funciones cognitivas más complejas

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.

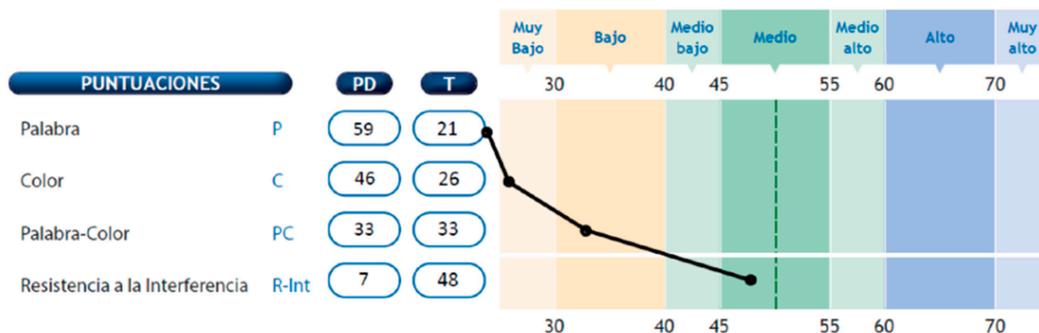


Figura 3. Resultados obtenidos por el peritado en el STROOP.

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)	
Total	7/16	1/4

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 las 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_{1A}. 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 debe 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
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 Usuga¹ y Juan Carlos Arango Lasprilla²*

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

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

²Departments 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 virus¹.

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 huésped¹.

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 virus².

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 graves³.

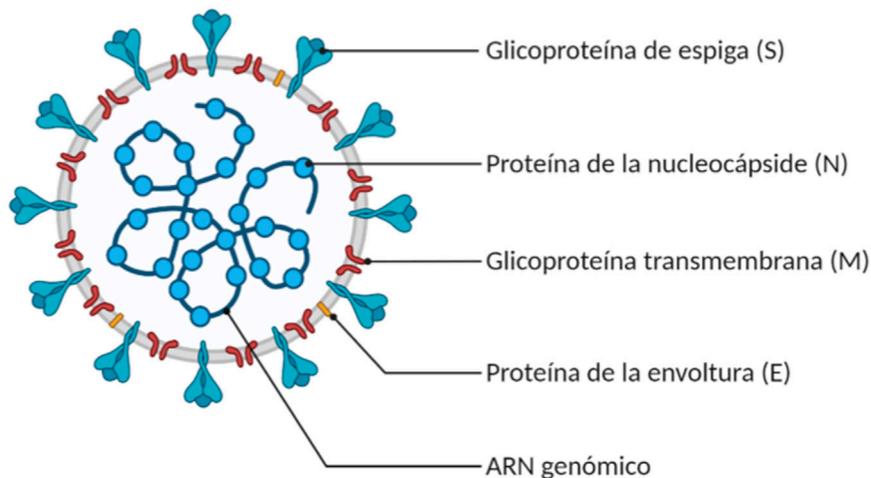


Figura 1. Estructura del SARS CoV-2
Nota: Imagen creada con BioRender.

En 2002 se detectó en China el *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV), que tal y como indica su nombre, provoca problemas respiratorios graves³. Este virus se extendió a 29 países y regiones, dando lugar a la primera epidemia por coronavirus, en la que 8098 personas fueron infectadas⁴. Desde el 2004 no se han reportado casos nuevos de esta enfermedad⁵.

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 patogenicidad³.

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 neurológicas³. Si bien la baja tasa de contagio y la alta letalidad (35% de muertes tras la infección)⁶ 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 África³.

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 fallecido⁷. 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)⁸ y ocho por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁹, 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 mundo³.

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)², que se encuentra principalmente en las células epiteliales del pulmón, las glándulas salivales y de la lengua, así como en los **enterocitos** del intestino delgado¹⁰.

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 dos¹¹⁻¹³.

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**¹¹⁻¹³.

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)¹¹⁻¹³.

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.)¹¹⁻¹³.

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,

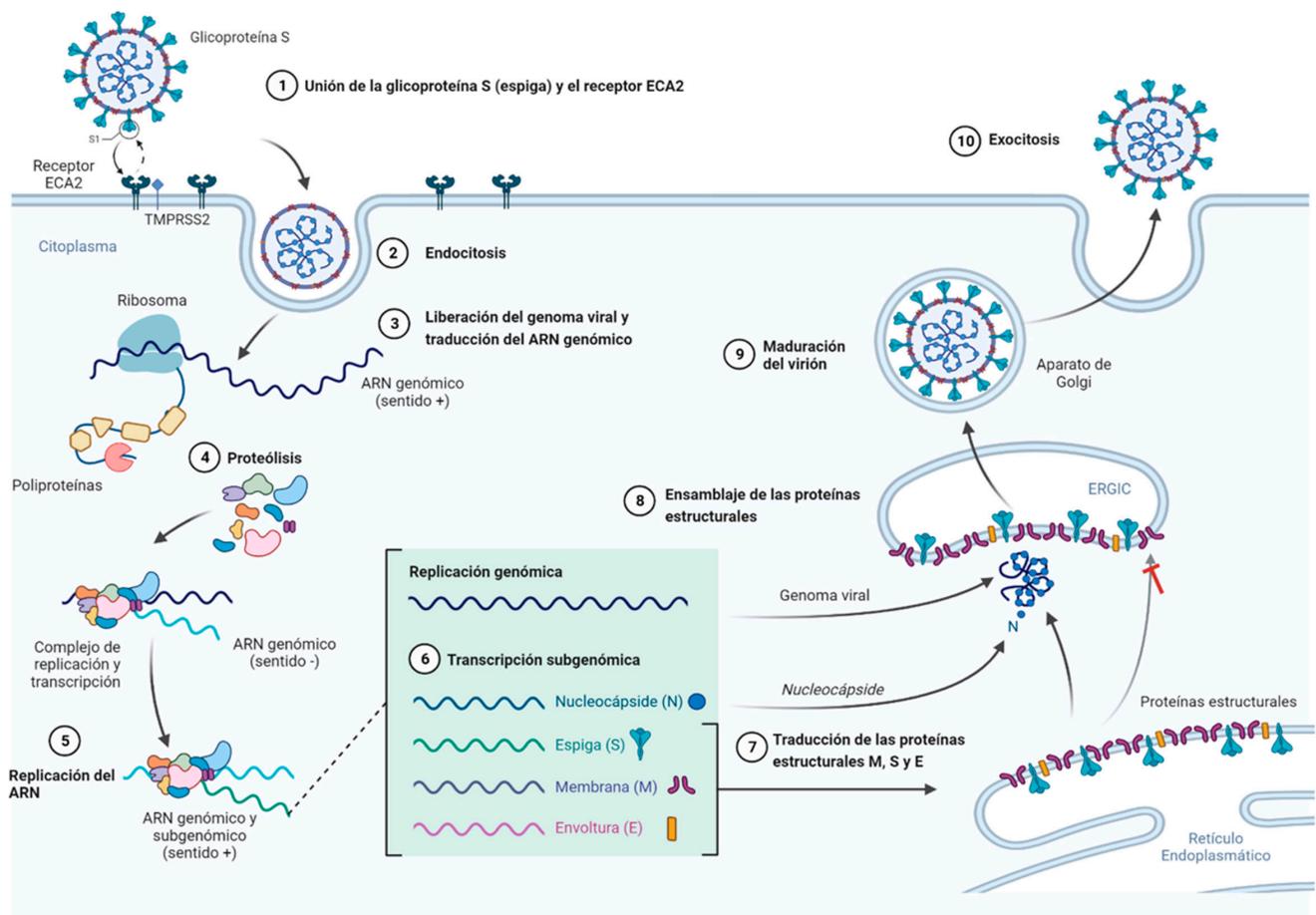


Figura 2. Mecanismo de infección del SARS CoV-2
Nota: Imagen creada con BioRender.

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 eficacia¹⁴.

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)¹⁴.

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 sanos¹⁴. Esta respuesta es la protagonista de los casos más severos de la COVID-19, y puede inducir, a su vez, un fallo multiorgánico (FMO)^{15,16}, caracterizado por la alteración de más de un sistema orgánico vital, principalmente los sistemas respiratorio, cardiovascular y nervioso¹⁷.

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 graves¹⁸⁻¹⁹. 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 muerte²⁰.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)²¹ 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^{22,23}.

A pesar de que el sistema respiratorio, donde hay una mayor expresión de la ECA²⁴, 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 neuropsicológicas²⁵.

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)²⁶. Las alteraciones del SNP tienden a ser las más leves e incluyen principalmente anosmia, ageusia y mialgia^{27,28}, 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)²⁷⁻³⁰ 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 fallecen³¹.

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 anosmia²⁵, mientras que otros sostienen que se produce a través de las terminaciones nerviosas del SNP o del torrente sanguíneo³²⁻³³. 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 infectadas³⁴⁻³⁵. 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 hematoencefálica³⁶. 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 cognitivas³⁷.

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”³⁸⁻⁴⁰. 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”³⁸⁻⁴⁰. 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^{40,41}.

A pesar de que las secuelas de la COVID-19 tienen un fuerte impacto en el funcionamiento y la calidad de vida de las personas⁴², gran parte de la investigación en este ámbito se centra principalmente en reportar las alteraciones a través de estudios de casos⁴³ 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)⁴⁴ 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)⁴⁵ 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)⁴⁶ 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)⁴⁷ 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)⁴⁸, 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)⁴⁹ 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)⁵⁰ 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)⁵¹ 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)⁵² 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)⁵³ 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)⁵¹ y Ziauddeen et al. (2022)⁵², estos autores también reportaron que las mujeres tenían mayor riesgo de presentar estas secuelas. Los resultados de Kim et al. (2022)⁵⁴ son muy similares a los de Moy et al. (2022)⁵³ 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)⁵⁵ 253 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 artículo⁵⁶, 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 artículo⁵⁷, 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 anterior⁵⁸. 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 blanca⁵⁹. Asimismo, algunos estudios han encontrado que la conectividad estructural y funcional también se encuentra alterada en estos pacientes. Por ejemplo, Fischer et al. (2022)⁶⁰ 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)⁶¹ 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)⁶² 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 social⁶³. 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)⁶⁰, y que, de hecho, ha sido observado en otras poblaciones clínicas⁶⁴⁻⁶⁶.

A excepción de las investigaciones previamente mencionadas, la mayoría de los estudios realizados con neuroimagen, incluidos aquellos que combinan esta herramienta con la neuropsicología^{67,68}, se centran en la evaluación de cambios estructurales o metabólicos en el cerebro de los pacientes con COVID-19^{43,69-71}, 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 SNC⁷², las cuales parecen tener la etiología en desórdenes de la conectividad cerebral^{64-66,73,74}. 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.

GLOSARIO¹

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.

¹ 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.

Virión: 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

- Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. Turk J Med Sci. 2020 Apr 21;50(SI-1):549–56.
- 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.
- Kesheh MM, Hosseini P, Soltani S, Zandi M. An overview on the seven pathogenic human coronaviruses. Rev Med Virol. 2022 Mar;32(2):e2282.
- Hui DSC, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome. Infectious Disease Clinics of North America. 2019 Dec;33(4):869–89.
- 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>
- 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))
- 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>
- 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>
- 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/>
- 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
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-Llloch 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.