Volumen 23, Número 1
Enero-Junio 2023

REVISTA Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias

ALAN
Asociación Latinoamericana de Neuropsicología

EDITOR FUNDADOR
Alfredo Ardila†

EDITOR
Esmeralda Matute

EDITOR TÉCNICO-ADMINISTRATIVO
Gabriela Castillo-Parra

Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, volumen 23, núm. 1, enero-junio del 2023, es una publicación digital semestral, editada por la Asociación Latinoamericana de Neuropsicología (ALAN, A.C.), con domicilio para recibir notificaciones en Colomos núm. 2390, interior 85, colonia Providencia, C.P. 44630, Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 3338174383

Página electrónica de la revista:
http://revistaneurociencias.com

Correo electrónico: maria.matute@academicos.udg.mx

Editora responsable: María Esmeralda Matute y Villaseñor. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2026-030214122100-102. ISSN: en trámite ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Responsable de la última actualización de este número: Dra. Gabriela Castillo Parra, Editor Técnico-administrativo, Colomos núm. 2390, interior 85, colonia Providencia, C.P. 44630, Guadalajara, Jalisco, México. Fecha de la última modificación: 29 de mayo del 2023. Tamaño del archivo: 2.22 MB.

Contenidos

Vol. 23 Nº1
Enero-Junio 2023

I **Presentación**
Mauricio Garcia-Barrera

1 **La Evolución Histórica de la Cognición Humana en la Obra de Alfredo Ardila**
Historic Evolution of Human Cognition in the Alfredo Ardila's Work
David A. Pineda

15 **Contribuciones de Alfredo Ardila a Nuestra Comprensión de la Función Ejecutiva**
Alfredo Ardila's Contributions to Our Understanding of Executive Function
Mauricio A. Garcia-Barrera, Alejandra Contreras e Iván Moreno-Llanos

31 **Alfredo Ardila y el Efecto del Aprendizaje de la Lectura Sobre la Cognición**
Alfredo Ardila and the Effect of Literacy on Cognition
Esmeralda Matute y Yaira Chamorro

59 **Contribución de Alfredo Ardila y sus Colaboradores al Campo de Neuropsicología de las Adicciones**
Contribution of Alfredo Ardila and his Collaborators to the Field of Neuropsychology of Addictions
Olga Inozemtseva y Elizabeth Ruvalcaba

73 **Perspectiva Clínica de la Afasia Progresiva Primaria: Una Aproximación desde el Modelo de la Clasificación de las Afasias de Alfredo Ardila**
Clinical Perspective of Primary Progressive Aphasia: An Approach from the Model of Alfredo Ardila's Classification of Aphasias
Yamile Bocanegra García, David Pineda Salazar y Francisco Lopera Restrepo

101 **Biomarcadores y Marcadores Cognitivos Preclínicos del Alzheimer**
Biomarkers and Preclinical cognitive markers of Alzheimer´s
Francisco Lopera

123 **Baterías de Diagnóstico Neuropsicológico para Hispanohablantes**
Neuropsychological Diagnostic Batteries for Spanish Speakers
Feggy Ostrosky Shejet

Presentación

Maestro de maestros, gran mentor, investigador y clínico, nuestro querido Alfredo Ardila enriqueció primero a la Neuropsicología Colombiana, luego la Latinoamericana y a través de su carrera, a la Neuropsicología mundial. Algunos tuvimos el gran privilegio de aprender de él en sus clases didácticas, talleres y múltiples conferencias, y muchos más hemos tenido el gran placer de aprender a partir de su inmenso legado de artículos, libros, capítulos, e instrumentos clínicos de evaluación neuropsicológica. Un científico del renacimiento, Alfredo Ardila se convirtió en un gran contribuidor en muchísimos temas de interés en la neuropsicología, neuropsiquiatría y neurociencias, y este número monográfico celebra su obra, a la vez que discute en cada artículo a partir de sus palabras y aquellas de sus discípulos y amigos cercanos, una serie de temas que indiscutiblemente definen su legado.

En el primer artículo titulado "La evolución histórica de la cognición humana en la obra de Alfredo Ardila", el neurólogo David Pineda discute como el Dr. Ardila se basa en la antropología física y arqueología, para estudiar la evolución de la cognición humana, viéndola ligada a la compleja organización social y cultural. Para él, el cerebro social humano surgió a través de la evolución biológica, conformando circuitos complejos. Sus ideas abarcan desde los orígenes prehistóricos del lenguaje hasta las funciones ejecutivas, explorando cómo la cultura y la historia moldearon el resto del desarrollo cognitivo del homo sapiens.

El segundo artículo titulado "Contribuciones de Alfredo Ardila a Nuestra Comprensión de la Función Ejecutiva" y escrito por el neuropsicólogo Mauricio Garcia-Barrera, y psicólogos del desarrollo Alejandra Contreras e Iván Moreno Llanos, explora como el Dr. Ardila también se destacó en el estudio de las funciones ejecutivas, señalando su evolución vinculada a la conectividad frontal y su papel en la adaptación cultural. Ardila propuso una clasificación dicotómica de estas funciones y planteó dos síndromes disejecutivos, uno metacognitivo y otro emocional, asociados con diferentes áreas cerebrales.

Las neuropsicólogas Esmeralda Matute y Yaira Chamorro discuten el trabajo del Dr. Ardila en la investigación sobre el analfabetismo y la cognición, el cual también reveló la influencia profunda del aprendizaje de la lectura y escritura en múltiples dominios cognitivos. En su artículo titulado, "Alfredo Ardila y el efecto del aprendizaje de la lectura sobre la cognición", las Dras. Matute y Chamorro discuten cómo el Dr. Ardila cuestionó las evaluaciones neuropsicológicas para personas analfabetas y en su obra también exploró cómo factores socioeconómicos y educativos impactan la cognición.

En el campo de las adicciones, Ardila contribuyó al reconocimiento de perfiles neuropsicológicos específicos en personas con dependencia de sustancias, identificando alteraciones en memoria, atención y funciones ejecutivas relacionadas con el grado de consumo. Esta área de investigación la discute ampliamente las neuropsicólogas Olga Inozemtseva y Elizabeth Ruvalcaba, en su artículo, "Contribución de Alfredo Ardila y sus colaboradores al campo de neuropsicología de las adicciones."

En el artículo, "Perspectiva clínica de la Afasia Progresiva Primaria: Una aproximación desde el modelo de la Clasificación de las Afasias de Alfredo Ardila," la neuropsicóloga Yamile Bocanegra García y los neurólogos David Pineda Salazar y Francisco Lopera Restrepo, discuten la propuesta de clasificación de las afasias del Dr. Ardila, y concluyen que su estudio

sobre la afasia progresiva primaria ofrecieron marcos teóricos valiosos para comprender estos trastornos del lenguaje en contextos neurodegenerativos.

En su labor con la enfermedad de Alzheimer, Ardila se interesó en la identificación de biomarcadores y marcadores cognitivos, especialmente en casos genéticos autosómicos dominantes. El neurólogo Francisco Lopera discute una serie de estudios empíricos inspirados en las observaciones del Dr. Ardila sobre intrusiones en memoria en portadores de la mutación que se asociaría con el desarrollo de Alzheimer. En el estudio sobre la enfermedad de Alzheimer, el Dr. Lopera y colaboradores exploran sus distintas etapas, biomarcadores y marcadores cognitivos, especialmente en su forma genética autosómica dominante. En el artículo titulado “Biomarcadores y Marcadores Cognitivos Preclinicos Del Alzheimer,” se destaca la variante PSEN1-E280A, conocida como "variante paisa" por su prevalencia en Antioquia. El estudio, realizado con la colaboración de API Colombia, incluyó a 252 personas de familias afectadas durante 8 años, evaluando un medicamento experimental llamado Crenezumab. Aunque no mostraron diferencias significativas con el placebo en ensayos clínicos, revelaron descubrimientos cruciales sobre variantes genéticas protectoras, un hallazgo que abre oportunidades para desarrollar estrategias terapéuticas que podrían impactar en la prevención y tratamiento no solo del Alzheimer, sino también de otras enfermedades neurodegenerativas, una extensión impactante del legado del Dr. Ardila.

Asimismo, Ardila colaboró en el desarrollo de baterías neuropsicológicas adaptadas a hispanohablantes, destacando la importancia de considerar la edad y el nivel educativo para evaluar con precisión diferentes aspectos cognitivos. La neuropsicóloga Feggy Ostrosky Shejet cierra nuestro número especial discutiendo en gran detalle una serie de baterías y pruebas neuropsicológicas desarrolladas para hispanoparlantes, muchas de ellas en colaboración con el Dr. Ardila, en su artículo titulado “Baterías de Diagnóstico Neuropsicológico para Hispanohablantes.”

Como es evidente en todas estas contribuciones a este número monográfico y honorífico a la memoria de nuestro gran maestro, co-fundador de la ALAN y fundador de esta revista, el legado del Dr. Alfredo Ardila se extiende a través de múltiples áreas de la neuropsicología, dejando una huella significativa en el entendimiento de la cognición humana, desde su evolución hasta las enfermedades neurodegenerativas, siempre destacando la influencia de la cultura y la educación en el desarrollo cognitivo.

Otro gran legado que traspasa fronteras es la *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias,* que con cada número que se publica cumple con uno de los principales objetivos del Dr. Alfredo Ardila “convertirse en una biblioteca abierta y accesible para todos los interesados en el fascinante mundo de la Neuropsicología”.

Espero disfruten la lectura de estos artículos tanto como nosotros lo hicimos compilando los aprendizajes de este gran amigo y líder en nuestro campo. Mil gracias a todos los autores contribuyendo a este número especial.

Sinceramente y representando a todo un equipo editorial,

Mauricio Garcia-Barrera
Editor

La Evolución Histórica de la Cognición Humana en la Obra de Alfredo Ardila

David A. Pineda

Grupo Neuropsicología y Conducta (GRUNECO), Facultad de Psicología, Universidad de San Buenaventura. Medellín, Colombia.

Nota de Autor

David A. Pineda https://orcid.org/0000-0002-1080-4796

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a David A Pineda, MD. PhD. Vía Pantanillo Km 9, Parcelación Las Camelias, Casa 13. El Retiro, Antioquia – Colombia. Correo electrónico: david.pineda@usbmed.edu.co, dapinedasas@gmail.com

Resumen

Alfredo Ardila fue un investigador riguroso de las evidencias aportadas por la antropología física y la arqueología acerca de la evolución histórica de la cognición humana. Consideraba que uno de los temas cruciales de las neurociencias cognitivas contemporáneas era la búsqueda de evidencias, para la comprensión de la historia evolutiva de la cognición del *Homo sapiens*. Para Ardila la evolución de la cognición humana estaba ligada directamente a la compleja organización social, generada alrededor de las condiciones especiales del trabajo colectivo, la historia y la cultura. Para que esto ocurriera, la biología fue conformando un órgano con una organización de circuitos funcionales de alta complejidad: el cerebro social humano. En este artículo se presentan las ideas generales de Ardila en torno a los orígenes sociales, históricos y culturales del lenguaje, el control ejecutivo, las habilidades visoespaciales, la lectura y la escritura, desde la prehistoria, hace 200 mil años, hasta el hombre contemporáneo, de acuerdo con la tesis de la preadaptación evolutiva, lo cual implicaría grandes cambios cognitivos y funcionales, de aparición sucesiva, con muy pocas modificaciones estructurales en el cerebro del *Homo sapiens*; además de presentar algunas de las evidencias sobre los universales cognitivos en los conglomerados humanos prehistóricos y actuales. Para cumplir con esta tarea se hace una revisión narrativa, interpretada y comentada con cierta libertad - por tanto, sujeta a ser controvertida - de los textos más importantes publicados por Ardila sobre este tema.

Palabras clave: evolución, filogenia, cognición humana, desarrollo, evolución histórica

Historic Evolution of Human Cognition in the Alfredo Ardila's Work

Abstract

Alfredo Ardila was a rigorous researcher of the evidence contributed by physic anthropology and archeology about the historic evolution of human cognition and behavior. He considered that one of the crucial issues of neuropsychology and cognitive neuroscience should be the pursuit of evidence to understand the historic evolution of the *Homo sapiens'* cognition. According to Ardila, the evolution of human cognition was directly linked to a complex social organization, which was produced by the complexity of the collective work conditions, history, and culture. In order to get this organization, biology structured an organ with many intricate functional circuitries: the social human brain. In this paper, I present Ardila's general ideas around the social, historic, and cultural origins of language, executive control, visuospatial skills, reading and writing, from prehistory, 200.000 years ago, to contemporary age, and according to evolutive preadaption thesis, which would imply many cognitive and functional successive changes with little structural modifications in the *Homo sapiens'* brain; beside, some evidence about the cognitive universals in the prehistoric and contemporary human clusters are presented. To elaborate this task, I use a fairly free narrative, interpreted a commented review – which could be controverted – of the published Ardila's most relevant text about these issues.

Keywords: evolution, phylogeny, human cognition, development, historical evolution

La Evolución Histórica de la Cognición Humana en la Obra de Alfredo Ardila

En mi opinión, el principal atributo del pensamiento de Alfredo Ardila era el de formular las preguntas fundamentales. Con relativa frecuencia, en medio de cualquier silencio de una discusión académica sobre algún artículo de antropología física, o de la contemplación de alguna evidencia arqueológica durante la visita a cualquier museo, surgieron las preguntas, con las que retaba a sus discípulos a generar alguna especulación argumentada; y, con cada respuesta que se planteaba, Ardila enseguida solicitaba el aporte de alguna evidencia que sustentara lo que se había contestado. Era su forma muy particular de enseñar, con la perspicacia insistente del infante curioso, a quien le acompaña el deseo febril de aprender nuevos caminos para obtener conocimiento. ¿Para qué la naturaleza generó la aparición del *Homo sapiens*, con unas capacidades mentales que no estaban directamente ligadas a los instintos y a la supervivencia?, ¿cómo se adaptó ese cerebro humano a las condiciones de hace 200.000 años, en la antigua edad de piedra?, ¿cómo ha sido posible el desarrollo de las capacidades cognitivas de la vida contemporánea sin mayores cambios estructurales a lo largo de estos 200.000 años de historia?, fueron algunas de las preguntas que muchas veces le escuché. Alfredo Ardila era un ferviente apasionado por el tema de la evolución de la cognición y de la conducta de la especie humana. Consideraba que uno de los temas cruciales de las neurociencias cognitivas contemporáneas era la búsqueda de evidencias, para la comprensión de la historia evolutiva de la cognición humana; por eso, postulaba que la única vía para explicar la complejidad de la cognición del *Homo sapiens* era contar su historia evolutiva (Ardila, 2018). Para Ardila la evolución de la cognición del ser humano estaba ligada directamente a su historia y a la cultura de la gran diversidad de grupos sociales; es decir, según esta tesis, la cognición humana sería única – para la especie - pero a la vez diversa – para las culturas -. Por eso su abordaje implicaría un reto de una complejidad casi inabarcable.

En este sentido, se plegó a la hipótesis según la cual se postula que las funciones mentales superiores, o también denominados procesos psicológicos superiores, serían un producto de las necesidades de una organización social compleja; por esa razón son jerárquicos y están integrados por múltiples componentes, con interacción sistémica intrincada, en su organización y estructura. Se asume, entonces, que el desarrollo de las actividades cognitivas humanas, desde el punto de vista ontogenético y filogenético, dependerían de la complejidad del contexto de una organización social y su desarrollo histórico específico, lo cual permitiría establecer cuáles de los elementos de representación cognitiva individual, serían asumidos como válidos, desde la perspectiva social y cultural (Luria y Yudovich, 1972). Desde este enfoque se asume que los determinantes de causalidad (*p entonces q*) partirían desde los elementos complejos de la organización social, relacionados con la cultura y con la historia, hacia la organización de los recursos de la actividad cerebral disponibles y necesarios, para responder de manera adaptada a las demandas de esa organización social humana y no al revés, lo cual permitiría plantear la tesis de un atributo social inherente e indispensable (suficiente) en el funcionamiento del cerebro humano, cuya complicada actividad proporcionaría los recursos biológicos necesarios y suficientes, para sustentar las intrínsecas propiedades sociales, históricas y culturales del comportamiento humano (Glozman, 2016).

En el núcleo de esta concepción del desarrollo ontogénico y filogenético del cerebro social humano se plantea, entonces, la cuestión acerca de: ¿cuáles son los procesos psicológicos

superiores que establecerían las diferencias entre la organización cerebral de las otras especies y las del *Homo sapiens*? Algunas respuestas derivarían de la observación de cinco aspectos puntuales: 1) el impacto del daño cerebral sobre la adaptación social de la conducta, 2) las características del desarrollo ontogénico de las funciones psicológicas superiores en el niño, el cual se construye por etapas de aproximaciones sucesivas a las demandas de la interacción social, 3) la interacción entre los niveles de maduración cerebral, la complejidad de la organización de los recursos neurofisiológicos de los sistemas cerebrales y la progresiva adaptación a la complejidad de las normas y valores de la organización social, 4) las graves consecuencias sobre el desarrollo de los circuitos funcionales cerebrales y la organización de las funciones psicológicas complejas ocasionadas por el abandono o la negligencia en la crianza de los niños, y 5) las claras diferencias sociales, culturales e individuales en la actividad psicológica superior, y en la organización de los sistemas funcionales cerebrales, determinadas por las características históricas y sociales de cada comunidad humana; luego, según estas evidencias, el cerebro del *Homo sapiens* debería asumirse como un órgano cuya función intrínseca sería social, histórica y cultural (Ardila, 2018; Glozman y Krukow, 2013).

En esta dirección, se ha propuesto la aparición de dos tipos de procesos, que se suponen exclusivos del *Homo sapiens*, los cuales responderían a las necesidades de una organización social compleja, orientada hacia el trabajo colectivo intencional, con distribución de diferentes actividades especializadas para cada individuo y con responsabilidades disímiles, más allá de las necesidades instintivas y de las representaciones perceptuales inmediatas. Estas serían las características diferenciadoras de la organización cognitiva, emocional y de la conducta específicamente humanas. Los dos procesos psicológicos exclusivamente humanos, responsables de garantizar estas actividades de trabajo colectivo organizado, serían el lenguaje y el control ejecutivo, los cuales permitirían la construcción de los aspectos más relevantes de la actividad psicológica superior, como la capacidad de abstracción, la metacognición, la memoria autobiográfica, la conducta auto-regulada por las metas (representaciones de eventos en el futuro) y las representaciones de las normas, los valores y los principios morales, alrededor de la consciencia como experiencia subjetiva, la cual sería validada por las representaciones colectivas en lo social, lo cultural y lo histórico (Ardila, 2008; Luria y Vygotsky, 1992; Tirapu Ustárroz et al., 2012).

Esto llevaría a una forma diferente de organización de la percepción (gnosias), mediante un segundo sistema de representaciones: la palabra o representación paradigmática; y a otra manera de ordenar la actividad motora (praxias); el movimiento pasaría de ser una actividad refleja e instintiva a convertirse en una habilidad intencional y con una organización secuencial precisa (sintaxis gestual), lo que habría permitido la posibilidad de construir y manejar herramientas, para el trabajo organizado y socialmente productivo. A esta estructuración mental de la actividad motora compleja se le denomina *acción*, la cual, se supone, se va organizando durante el desarrollo ontogénico, a través del control del lenguaje, primero externo o comunitario (los imperativos sociales), luego sub-vocálico (auto-regulatorio) y, finalmente, por el lenguaje interior (algoritmo social organizativo en el pensamiento de cada individuo) (Luria y Vygotsky, 1992; Vygotsky, 1934/2012).

En este artículo revisaron brevemente las publicaciones en las que Alfredo Ardila expuso su pensamiento en torno al desarrollo filogenético y ontogénico de la cognición humana, desde una perspectiva social e histórica, específicamente en torno al desarrollo de los diferentes

componentes del sistema funcional complejo del lenguaje y de la aparición del control ejecutivo, como sistema de representaciones secuenciales y de organización de la actividad mental (acción), que permitió el despliegue de la conducta regulada socialmente, dirigida a la anticipación, la predicción y la construcción del futuro individual y comunitario.

Enfoque Socio Histórico General de Ardila Acerca del Origen de la Cognición Humana

Desde la perspectiva histórica la evolución de la cognición humana se debe entender desde los aportes de la antropología física y la arqueología, los cuales han establecido que el *Homo sapiens* apareció en la tierra hace aproximadamente 200 mil años. Según las evidencias disponibles, a través de los estudios de los cráneos encontrados en el norte de África y el centro de Europa, habría muy pocos cambios en las características externas del cerebro de esos humanos primitivos y el hombre contemporáneo. La construcción de herramientas primitivas de piedra se remontaría hasta hace unos 100 mil años, un período denominado el paleolítico antiguo, hasta hace unos 20 mil a 15 mil años, cuando las herramientas de piedra adquieren una mayor elaboración en el paleolítico reciente. Más adelante, haría unos 7000 a 5000 años el *Homo sapiens* vivió del pastoreo y la domesticación, con herramientas de piedra de mayor elaboración, además del uso de cuencos vegetales secos y huevos vacíos de avestruz a modo de vasijas para el almacenamiento de líquidos. Todos estos hallazgos arqueológicos indicarían, según Ardila, una reorganización social de una progresiva complejidad, lo que debió implicar el desarrollo de nuevas habilidades cognitivas y de comunicación a través del lenguaje. Este tipo de cambios de organización del comportamiento con pocos cambios en la conformación estructural del cerebro es lo que configuraría el concepto de *preadaptación*, que implicaría cambios dramáticos en la función y, posiblemente, en las características bioquímicas, sin modificaciones estructurales evidentes. En este sentido Ardila (2016) propuso algunas preadaptaciones necesarias para la aparición de ciertas habilidades cognitivas durante el desarrollo evolutivo humano. Así, por ejemplo, la gramática del lenguaje implicaría la aparición previa de la intuición sobre la secuencialidad del movimiento (representación de la acción en el tiempo subjetivo); el cálculo implicaría el desarrollo preadaptativo del conocimiento y representación de los dedos de las manos y su extensión con la equivalencia, mediante el ordenamiento espacial de objetos manipulables, como piedras pequeñas. En esta línea de pensamiento, se supondría que habilidades representacionales más complejas, como la lectura y la escritura, requirieron de un desarrollo de la conciencia de la segmentación o división de los sonidos del lenguaje oral (palabras, sílabas y fonemas); es decir, un mayor conocimiento de los componentes metalingüísticos (conciencia verbal), además de elementos más precisos de la orientación y de las representaciones visoespaciales, así como de la coordinación visomotora de las acciones de las manos, adquiridos de forma preadaptativa mediante la construcción y uso de herramientas cada vez más complejas, dirigidas al trabajo productivo y organizado colectivamente.

Para entender el desarrollo preadaptativo de las funciones cognitivas, de acuerdo con Ardila (2018), habría que seguir la historia del desarrollo de las actividades del trabajo colectivo del ser humano, en los últimos 5 mil a 20 mil años, como son la caza organizada, el pastoreo, la agricultura, los primeros asentamientos, las primeras civilizaciones, las primeras ciudades y el registro de los eventos a través de representaciones gráficas (pictogramas), y posteriormente a través de los documentos escritos, lo que implicaría (como preadaptación) la consciencia sobre

la muerte y, con ello, la necesidad de la transcendencia, a través de la construcción de elementos perdurables, cuyo diseño no estaba relacionado directamente con las conductas instintivas de conservación de la vida individual y de la especie, lo cual hoy se nos manifiesta –a través de las investigaciones antropológicas y arqueológicas- en los componentes de la historia y la cultura de los diferentes grupos humanos, desde el paleolítico antiguo hasta nuestros días.

El otro elemento de indagación, para obtener evidencias, es la búsqueda de los llamados universales, o elementos comunes o compartidos por todas las organizaciones sociales, desde la prehistoria hasta nuestros días, que pudieran aportar al entendimiento de los componentes básicos o fundamentales de la cognición humana. Estos elementos supondrían que habría una serie de procesos que generaron las características de la organización social primitiva, luego serían los responsables de las características del funcionamiento cerebral, que subyacen a los universales cognitivos humanos. Estas evidencias se deben buscar en el estudio de la antropología física y de los hallazgos arqueológicos sobre los grupos humanos primitivos; en el análisis comparativo de las características comunes y diferenciales de las diversas civilizaciones, en puntos geográficos distantes, las cuales han perdurado a lo largo de la historia humana; y, finalmente, en las investigaciones de grupos humanos aislados, que tienen organizaciones sociales similares a los vividos por los primeros humanos en la prehistoria. Las evidencias obtenidas a partir de estos tres enfoques, según Ardila (2018), deberían proporcionar claves para el entendimiento de la evolución de la cognición humana, desde una perspectiva social, histórica y cultural.

Evolución Histórica del Lenguaje

El lenguaje se ha definido como un conjunto de procesos mentales correlacionados, que permite representarse la realidad a través de un sistema de signos, generados en forma de sonidos por el aparato fonoarticulatorio, utilizando dos sistemas principales: el eje paradigmático o léxico semántico, que permite la selección de una serie de sonidos arbitrarios, propios de cada lengua, para conferirles significados; y el eje sintagmático o de organización secuencial de los signos verbales, para establecer relaciones lógicas. Estos procesos se sustentan en recursos neurofisiológicos de circuitos cerebrales perisilvianos, dominantes en el hemisferio izquierdo, uno dorsal (léxico/ semántico) y otro ventral (gramatical) (Ardila, 2006, 2011, 2012; Cuetos, 2011).

Uno de los retos más fuertes para las neurociencias contemporáneas es el de resolver la pregunta acerca del origen del lenguaje, el cual ha producido extensos y profundos debates, sobre todo en la segunda mitad del siglo XX, dado que se ha supuesto que las capacidades lingüísticas representarían una característica exclusiva de la cognición humana (Ardila, 2006, 2020; Christiansen y Kirby, 2003; Tallerman ny Gibson, 2012) .

De acuerdo con las propuestas de Ardila, los dos componentes principales del lenguaje, el léxico/semántico y el sintáctico, tienen desarrollos filogenéticos y ontogénicos diferentes; y, como se dijo antes, el circuito dorsal parecería relacionarse con los procesos de significación (léxico/semántico), mientras que los circuitos ventrales parecerían ser responsables del procesamiento secuencial (sintáctico), de acuerdo con las evidencias aportadas por la afasiología, el estudio de las lesiones cerebrales del hemisferio izquierdo y las evidencias aportadas por las neurociencias del lenguaje, usando tareas controladas (Ardila, 2006, 2011, 2012, 2018; Benson y Ardila, 1996; Cuetos, 2011). En este sentido, las evidencias parecen sustentar la idea según la cual es posible que algunos elementos del componente

representacional, al menos a nivel de señales y símbolos, parecen compartirse con otras especies, mientras que la gramática y el procesamiento secuencial de las habilidades motoras fonológicas complejas (praxias verbales) parecen exclusivas del *Homo sapiens* (Ardila, 2011, 2012, 2018, 2020).

Ardila (2018, 2020) ha propuesto al menos tres etapas en la evolución del lenguaje humano: la primera se denomina *sistema de comunicación primitiva*, la cual tendría como objetivo el mantenimiento de la interacción grupal, usando sonidos similares a las señales utilizadas por los grupos de primates no humanos, especialmente los chimpancés, los orangutanes y los gorilas; este sistema comunicativo usaría, además de los sonidos verbales, otros elementos de comunicación como gruñidos, expresiones emocionales faciales y gestos. La segunda etapa se denomina de *vocabulario primitivo* (palabras con significado), la cual usaría combinación de sonidos para construir un léxico, que permitiría señalar e identificar cosas, pero sin establecimiento preciso de relaciones, se asociaría con un desarrollo más complejo de las conexiones de los circuitos perisilvianos dorsales del hemisferio izquierdo. Finalmente, la tercera etapa corresponde al nivel gramatical, con el establecimiento de relaciones y combinaciones entre las palabras, especialmente entre las representaciones orales de las cosas y las representaciones de las acciones (los verbos), para estructurar las oraciones, frases o sentencias, las cuales expresan significados complejos, a través de la estructuración de las relaciones lógicas, en la medida que se fueron agregando palabras modificadoras de los significados de los nombres y los verbos; para llegar a esta etapa más reciente del lenguaje, fue necesario el desarrollo de nuevos circuitos ventrales y anteriores de las regiones perisilvianas del hemisferio izquierdo. El desarrollo de estos circuitos, y la aparición del procesamiento secuencial de sonidos del habla (estructura fonológica y silábica oral estable), estarían relacionados, según las evidencias genéticas recientes, con un gen situado en el cromosoma 7, el gen FOXP2 (Maricic et al., 2013; Takahashi et al., 2009). Aunque no todos los teóricos están de acuerdo con esta secuencialidad en la evolución histórica del lenguaje, según Ardila (2018, 2020), las evidencias observadas durante el desarrollo ontogénico del habla en los niños parecerían reproducir esta sucesión de tres etapas: 1) sonidos silábicos con gestos, 2) palabras aisladas con y sin gestos (palabra frase), 3) oraciones de complejidad progresiva (nombre-verbo y después nombre-verbo-complemento). Es más, se propone que el desarrollo histórico de la gramática sería fundamental para la construcción de la cognición compleja, que incluiría la representación simbólica, la abstracción, la representación temporal, la secuenciación, las relaciones lógicas y el pensamiento estratégico, para la consecución de metas en el futuro; es decir, la metacognición y las funciones ejecutivas (Ardila, 2008, 2018; Fuster 2002). Entonces, la gramática sería el elemento idiosincrático clave para la estructuración de las propiedades específicas del lenguaje humano, que serviría de vehículo para la estructuración del pensamiento y de la experiencia subjetiva del ser consciente (Ardila, 2008, 2018, 2020; Luria, 1980; Luria y Yudovich, 1972). En resumen, se podría afirmar que el lenguaje es una actividad cognitiva específica y singular de la especie humana, se caracteriza por tener dos componentes principales, el lexical/ semántico y el gramatical, los cuales son sustentados por dos circuitos cerebrales diferentes de las regiones perisilvianas del hemisferio izquierdo. El componente léxico/ semántico se relaciona con los circuitos dorsales y el componente gramatical con los circuitos ventrales. Estos componentes tienen un desarrollo histórico, tanto filogenético como ontogenético, secuenciales; primero aparecería el componente léxico/ semántico y

posteriormente el lógico/ gramatical. Este desarrollo ocurriría en 3 etapas sucesivas: la de sonidos primitivos de comunicación, la de palabras primitivas y, finalmente, la gramatical. Se supondría que el desarrollo ontogénico del lenguaje estaría reproduciendo su evolución histórica en la filogenia. Para ampliar los conocimientos acerca de esta concepción del desarrollo histórico-social del lenguaje humano, recomendaría leer en detalle a Ardila (2018, 2020).

Evolución Histórica de las Funciones Ejecutivas

El término funciones ejecutivas, o más recientemente denominado como control ejecutivo, es un constructo relativamente nuevo en la neuropsicología y en las neurociencias cognitivas. Hace referencia a las actividades mentales estratégicas, que permiten la representación secuencial de eventos, la formación de conceptos, el establecimiento de metas, la solución de problemas, la planeación, la autosupervisión flexible y la memoria de trabajo. Estos procesos complejos de control dependerían de los recursos neurofisiológicos de al menos 2 circuitos de los lóbulos frontales: el dorsolateral y el órbitomedial. La actividad de los circuitos dorsolaterales de ambos hemisferios permitiría la organización cognitiva y la metacognición (funciones cognitivas frías), mientras que los recursos de los circuitos órbitomediales generarían el control emocional, motivacional y afectivo del comportamiento (la conducta ejecutiva o las funciones ejecutivas calientes) (Ardila, 2008, 2013, 2018; Ardila y Ostrosky-Solis, 2008; Ardila et al., 2000; Ardila y Surloff, 2006). Aunque las funciones ejecutivas, de manera intuitiva, se deberían correlacionar con el comportamiento inteligente peculiar de la especie humana, la relación entre las funciones ejecutivas y la inteligencia general, medida por las pruebas tradicionales, parece correlacionarse de manera modesta y muy parcial con las subpruebas de inteligencia fluida (Ardila, 2018; Ardila et al., 2000). Lo que llevaría a deducir que las pruebas de inteligencia y de funciones ejecutivas, utilizadas en la actualidad, adolecerían de una falta de validez ecológica, para cobijar todo el constructo de las actividades mentales estratégicas frías y calientes (Ardila y Ostrosky-Solis, 2008).

Como ya se dijo antes, el *Homo sapiens* apareció en la tierra hace 200 mil años. De acuerdo con las evidencias disponibles los cambios en el desarrollo de los lóbulos frontales de la especie humana han sido mínimos desde entonces. Surge entonces la pregunta, ¿cuáles fueron las características de las funciones ejecutivas en las etapas prehistóricas? Para obtener algunas respuestas sería necesario recurrir a las evidencias aportadas por la antropología y la arqueología. El elemento más importante es determinar la aparición de la representación de la secuencialidad. Esto se pone en evidencia en la elaboración de ciertas herramientas de hueso y de piedra, para ser usadas en forma de proyectiles durante la caza, o en los enfrentamientos entre grupos de individuos, en la lucha por territorios de caza. Como se ilustrará más adelante, en relación con los aspectos de la evolución histórica del arte y de la escritura, las evidencias arqueológicas de las pinturas rupestres supondrían que estos elementos aparecieron en el paleolítico reciente, haría entre 50 mil y 40 mil años. Estas actividades grupales indican algún vestigio de representación temporal y de la secuencia necesaria para fabricar y lanzar dichos artefactos, además de la necesidad de dejar un registro permanente de ello, lo cual supondría la posible representación mental de un futuro al cual no se podría acceder, dada la evidencia y la consciencia de la muerte; luego, la única posibilidad de trascender a este evento irreversible era dejar un registro perdurable (la historia), el cual no tendría ninguna relación directa con la supervivencia individual y grupal.

El control inhibitorio es más difícil de detectar arqueológicamente; sin embargo, el uso de trampas para cazar, el pastoreo y la agricultura supondrían la adquisición de un buen nivel de inhibición y control de la conducta, la cual parecería estar presente en el humano del mesolítico. No hay suficientes evidencias para afirmar si había control inhibitorio en los humanos del paleolítico; aunque es posible que algunas labores de caza organizada del paleolítico medio pudieran indicar algún tipo de control inhibitorio. La planeación debería estar desarrollada para las épocas de las migraciones y los asentamientos prolongados. Probablemente el despliegue de las funciones ejecutivas, que permitieron las primeras comunidades estables, ocurrió hace 60 mil a 30 mil años, en el paleolítico medio/ reciente, con la posibilidad de transmitir las conductas estratégicas para el desarrollo social, a través del lenguaje, de una generación a otra. El elemento clave para estructurar las funciones ejecutivas y garantizar su transmisión y conservación parecería ser la aparición de la gramática del lenguaje, lo que habría permitido desarrollar, además, la interiorización de las acciones, para generar un pensamiento de relaciones lógicas y sucesivas, lo cual parecería haber ocurrido hace aproximadamente 50 mil años (Ardila, 2006, 2008, 2018; Ardila y Ostrosky-Solis, 2008).

El desarrollo de las funciones ejecutivas y de las conductas ejecutivas, así como los circuitos de los lóbulos frontales que los sustentan, parecerían tener, entonces, un desarrollo filogenético y ontogenético independientes. De esta forma, el control ejecutivo cognitivo parecería relacionarse con el pensamiento racional y la inteligencia fluida, y se desarrollaría más tardíamente; formaría parte de una organización cognitiva ideal, guiada por proposiciones normativas lógicas, con principios y valores orientados al bienestar general, que sólo se despliega en ambientes o situaciones de alta estructuración y control social, como sucede contemporáneamente en las actividades académicas, o en los actos sociales rituales o jurídicos; mientras que la conducta ejecutiva, que es la que se desplegaría en la realidad cotidiana y espontánea, estaría ligada a múltiples sesgos emocionales, motivacionales y afectivos, su desarrollo sería más temprano y llevaría a estrategias más ligadas a las actividades organizadas mediante ensayo y error, las cuales formarían gran parte de la planeación intuitiva de las actividades sociales, aún en el orden dominante en la vida comunitaria contemporánea (Ardila, 2018; Ardila y Ostrosky-Solis, 2008).

Evolución Histórica de las Habilidades Visoespaciales

Desde su aparición hace 200 mil años, el *Homo sapiens*, además de otros homínidos que compartieron la tierra durante el paleolítico antiguo (edad de piedra), fueron nómadas; es decir, se desplazaron largas distancias de forma constante, en busca de lugares que garantizaran la alimentación, a través de la caza. Esto ocurrió así hasta hace unos 10 mil a 8 mil años, con la aparición de la domesticación de animales, el pastoreo y la agricultura. Esto significa que durante el 95% de su historia la especie humana fue nómada, luego su supervivencia dependía en gran medida de su capacidad de orientación espacial y de la memoria de los lugares. Estas actividades cognitivas estarían dependiendo del funcionamiento de circuitos parieto-occipitales y occípito-hipocampales, especialmente del hemisferio cerebral derecho. Esto supondría que durante todo el paleolítico, tanto el *Homo sapiens* como el *Australopithecus africanus*, tendrían la necesidad de usar la orientación visoespacial en las extensas sabanas abiertas, así como en las tupidas selvas, para desplazarse de un sitio de caza a otro sin extraviarse, y buscando lugares de resguardo de posibles depredadores. Esto se hacía usando las claves de orientación

proporcionadas por el sol, la luna y otros elementos estelares, así como de algunos hitos estables del terreno, que debían ser ubicados y almacenados en la memoria visual. Una vez que los grupos humanos iniciaron su estabilización en algunos sitios permanentes, con la domesticación de animales y la agricultura, la capacidad de orientación visoespacial se modificó dramáticamente, para acoplarse al lenguaje, al reconocimiento del esquema corporal, la representación de los dedos y la construcción del plano bidimensional (lo que hoy conocemos como plano cartesiano) para representar el espacio real tridimensional; esta forma moderna de representación visoespacial, que persiste en los grandes conglomerados metropolitanos de las ciudades contemporáneas, correspondería a menos del 5% de la historia evolutiva de la humanidad (Ardila, 2018). Hay componentes cognitivos que se ha relacionado con la forma de orientación específica de los humanos, desde el paleolítico hasta nuestro días, los cuales se pueden rastrear en las formas en las que se estructura la orientación visoespacial en los diferentes grupos humanos, de acuerdo a si son nómadas (como algunas comunidades de indígenas amazónicos), o sin navegantes (aborígenes del pacífico sur), si son campesinos analfabetos (habitantes de los andes de Latinoamérica) o si son residentes barrios de grandes ciudades. Los elementos estables indicarían los componentes universales necesarios para garantizar la particular forma de orientación visoespacial propias de la especie humana. Las diferencias observadas corroborarían el origen social, histórico y cultural de las representaciones visoespaciales de los humanos. Un componente particular propio del procesamiento visoespacial humano es la constancia o persistencia perceptual, que implica la capacidad de reconocer un mismo elemento, independiente del cambio de la colocación del objeto o de la modificación de la posición del observador. Esta parecería ser una característica especial, que permitiría la orientación visoespacial, especialmente en espacios abiertos, lo cual parecería corroborarse por la mejor capacidad en este componente cognitivo en los individuos de comunidades nómadas de África y el Amazonas, que en los habitantes letrados de las grandes urbes, esto permitiría conjeturar que esta capacidad cognitiva sería un vestigio de la orientación visoespacial propia de los humanos desde la prehistoria. El otro componente común es el sistema de referencia visoespacial, que implica el uso de elementos del ambiente para estructurar un mapa mental de desplazamiento sin extraviarse. Independiente del sitio en que los humanos habiten hay una tendencia a elaborar estos sistemas de geo-referencias para orientarse en el traslado de un lugar a otro. Ahora bien, este sistema de referencias es diferente dependiendo del tipo de ambiente en el que habite cada conglomerado. Mientras en las selvas, en el desierto y en el mar, estas referencias se buscan en los astros, en las características de la vegetación, en los ríos, en la distancia entre las rocas o las dunas, en las características del oleaje o en el color del agua, en la dirección de los vientos, en las grandes ciudades, el humano moderno usa las referencias propias ligadas a las edificaciones, a los planos, las distancias medidas en sistemas métricos, las direcciones y los nombres derivados de las representaciones a través del lenguaje. Otro elemento que nos habla del desarrollo histórico de la evolución de las habilidades visoespaciales desde la prehistoria, se relaciona con las diferencias en habilidades visoespaciales definidas por el sexo, hay una tendencia a encontrar mejores habilidades visoespaciales en los hombres cuando se comparan con las mujeres de la misma edad, aún en la actualidad; esas diferencias son más notorias en las comunidades de organización primitiva que persisten en el Amazonas y en África, donde las mujeres están más dedicadas al cuidado de los niños, al pastoreo y a la agricultura, mientras los hombres se dedican a las expediciones de exploración del territorio y a

la caza. Estás diferencias se han ido disminuyendo, en la medida en que las organizaciones sociales más avanzadas, han igualado las actividades y las responsabilidades productivas entre hombres y mujeres (Ardila, 2018).

Evolución Histórica de la Lectura y Escritura

La comunicación escrita es una adquisición muy reciente en la historia evolutiva humana. Se calcula que apenas tendría unos 5 mil a 6 mil años, incluyendo el período de preescritura. Para que la escritura fuese posible primero debió aparecer un prolongado período de preadaptación, mediante el desarrollo de una habilidad visoconstruccional (el dibujo en pictogramas o pintura rupestre), luego a través de la estructuración de una habilidad práxica ideomotora (transmitir un significado) hasta convertirse en una forma de trascender el lenguaje, usando un medio más perdurable para la comunicación del pensamiento. En las etapas de preescritura, en la prehistoria, probablemente los primeros elementos con significado fueron pequeños objetos que representaban cosas de la realidad, elaborados con piedra o arcilla, para transmitir mensajes. Esta forma de preescritura apareció después de una etapa de preadaptación prolongada, en la que los dibujos o el tallado en las rocas representaban escenas y acontecimientos - usualmente de caza colectiva - el arte rupestre o pictogramas prehistóricos del paleolítico reciente, que arqueológicamente se ha fechado, usando técnicas de carbono 14 y uranio, entre los 30 mil años, el más reciente (cuevas europeas), y 45 mil años el más antiguo, que representa las figuras de más de 50 cerdos salvajes (jabalíes) y el contorno de una mano, descubierto en una cueva en una isla de indonesia (Ardila, 2018). La etapa de escritura se iniciaría con representaciones dibujadas de manera esquemática, en forma de pictogramas, para representar objetos, personas, animales y condiciones ambientales, los cuales se alineaban de una manera específica para expresar una idea, la cual debía será accesible a los sentidos, especialmente a la visión; estos dibujos progresivamente se fueron simplificando, pasando a ser símbolos y posteriormente se volvieron abstractos en forma de jeroglíficos, en los que cada símbolo representaba un objeto o una acción, conformando una serie de logogramas o ideogramas, que representarían progresivamente mensajes verbales (sustantivos, verbos y palabras gramaticales) (Lecours et al., 1998). La escritura alfabética, en la cual un sonido independiente del lenguaje oral es representado por un grafo, para formar sílabas escritas y palabras, es de creación relativamente reciente en la historia humana, que progresivamente han ido remplazando la escritura logográfica o ideográfica en la mayoría de los idiomas. En japonés se encuentran los dos tipos de escritura, la grafo/fonémica/ silábica y la ideográfica. En chino todavía la escritura es ideográfica, aunque hay un sistema de representación fonológica de estos ideogramas. Desde 1440, con el invento de la imprenta, hasta hace unos 50 años la escritura era una actividad práxica visomanual, la cual permitía dibujar las letras en dos formas: mayúsculas y minúsculas, y en dos tipos: imprenta y cursiva. Desde hace 25 años aproximadamente la escritura ha pasado de ser dibujada (praxia visomanual) a ser tipografiada, especialmente en las computadoras personales y en los teléfonos celulares, para convertirse en una actividad de localizar letras en teclados digitales analógicos y virtuales, generando una nueva habilidad: las praxias tipográficas o escritura digital, lo cual estaría creando una nueva forma de representación escrita, relacionada con la digitación en las pantallas de las nuevas tecnología. Probablemente la lectura y la escritura son la más fuerte evidencia de las características de los orígenes sociales, históricos y culturales de la cognición humana (Ardila, 2018).

Conclusiones

Según Ardila el origen de la cognición humana se explicaría a través de las condiciones generadas por el trabajo colectivo, el cual originaría una organización social compleja, una cultura y una evolución histórica.

Ardila postula que la evolución histórica de la cognición humana se sustentaría en la tesis de la preadapatación, que implicaría grandes cambios cognitivos y comportamentales, con mínimos cambios estructurales en el cerebro humano en 200 mil años. Igualmente se fundamentaría en las evidencias de los universales de la cognición humana, que serían los elementos invariantes de la cognición a lo largo de la historia y de las diversas culturas.

Finalmente, considera que los dos procesos cognitivos intrínsecamente humanos son el lenguaje y la función ejecutiva, que hacen posible una organización peculiar del pensamiento, con la consciencia de la experiencia subjetiva, la cual generaría la consciencia de la muerte y la necesidad de la trascendencia, a través de la historia y la cultura, cuya herramienta ha sido la evolución histórica del arte y la escritura.

Referencias

Ardila, A. (Ed.). (1993). The origins of cognitive activity. *Behavioural Neurology, special issue, 6*, 83–87.

Ardila, A. (2006). Orígenes del lenguaje: Un análisis desde la perspectiva de las afasias. *Revista de Neurología, 43*, 690-698. https://doi.org/10.33588/rn.4311.2006201

Ardila A. (2008). On the evolutionary origins of executive functions. *Brain and Cognition, 68*(1), 92–99. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.03.003

Ardila, A. (2010). On the evolution of calculation abilities. *Frontiers in Evolutionary Neuroscience, 2*, 7. https://doi.org/10.3389/fnevo.2010.00007

Ardila A. (2011). There are two different language systems in the brain. *Journal of Behavioral and Brain Science, 1*(2), 23-36. https://doi.org/10.4236/jbbs.2011.12005

Ardila A. (2012). Interaction between lexical and grammatical language systems in the brain. *Physics of Life Reviews, 9*(2), 198-214. https://doi.org/10.1016/j.plrev.2012.05.001

Ardila, A. (2013). There are two different dysexecutive syndromes. *Journal of Neurological Disorders, 1*, 1–4. https://doi.org/10.4172/2329-6895.1000114

Ardila, A. (2016). The evolutionary concept of “preadaptation” applied to cognitive neurosciences. *Frontiers in Neuroscience, 10*, 103. https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00103

Ardila, A. (2018). *Historical development of human cognition*. *A cultural-historical neuropsychological perspective.* Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-10-6887-4

Ardila, A. (2020). On the origins of human language grammar. *Paradigmi XXXVIII, 2*, 207-220. https://doi.org/10.30460/97894

Ardila, A., y Ostrosky-Solís, F. (2008). Desarrollo histórico de las funciones ejecutivas. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 8*, 1-21. http://revistaneurociencias.com/index.php/RNNN/article/view/156

Ardila, A., Pineda, D., y Rosselli, M. (2000). Correlation between intelligence test scores and executive function measures. *Archives of Clinical Neuropsychology, 15*, 31-36. https://doi.org/10.1016/S0887-6177(98)00159-0

Ardila, A., y Surloff, C. (2006). Dysexecutive agraphia: A major executive dysfunction sign. *The International Journal of Neuroscience, 116*(5), 653–663. https://doi.org/10.1080/00207450600592206

Benson, F., y Ardila, A. (1996). *Aphasia. A clinical perspective.* Oxford University Press.

Christiansen, M., y Kirby, S. (Eds.) (2003). *Language evolution: The states of the art.* Oxford University Press.

Cuetos, F. (2011). *Neurociencias del lenguaje. Bases neurológicas e implicaciones clínicas*. Editorial Médica Panamericana.

Fuster, J. M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology, 31*(3-5), 373–385. https://doi.org/10.1023/a:1024190429920

Glozman, J. M., y Krukow, P. (2013). The social brain. *Psychology in Russia: State of the Art, 6*(3), 68–78. https://doi.org/10.11621/pir.2013.0307

Glozman, J. M. (2016). Vygotsky in applied neuropsychology. *Psychology in Russia: State of the Art, 9*(4), 73–79. https://doi.org/10.11621/pir.2016.0406

Lecours, A. R., Peña-Casanova, J., y Ardila, A. (1998). Origenes y evolución de la escritura. En A. R. Lecours, J. Peña-Casanova, y F. Dieguez-Vide (Eds.), *Dislexias y disgrafias: Teoría, formas clinicas y exploración* (pp. 1–9). Masson.

Luria, A. R. (1980). *Higher cortical functions in man* (2a. ed.). Basic.

Luria, A. R., y Vygotsky, L. S. (1992). *Ape, primitive man, and child essays in the history of behavior.* CRC Press.

Luria, A., y Yudovich, F. (1972). *Speech and the development of mental processes in the child.* Penguin Books.

Maricic, T., Günther, V., Georgiev, O., Gehre, S., Curlin, M., Schreiweis, C., Naumann, R., Burbano, H. A., Meyer, M., Lalueza-Fox, C., de la Rasilla, M., Rosas, A., Gajovic, S., Kelso, J., Enard, W., Schaffner, W., y Pääbo, S. (2013). A recent evolutionary change affects a regulatory element in the human FOXP2 gene. *Molecular Biology and Evolution, 30*(4), 844–852. https://doi.org/10.1093/molbev/mss271

Takahashi, H., Takahashi, K., y Liu, F. C. (2009). FOXP genes, neural development, speech and language disorders. *Advances in Experimental Medicine and Biology, 665*, 117–129. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1599-3_9

Tallerman, M., y Gibson, K. R. (2012). *The Oxford handbook of language evolution*. Oxford University Press.

Tirapu Ustárroz, J., García-Molina, A., Ríos Lago, M., y Ardila, A. (Coords). (2012). *Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas.* Editorial Viguera.

Vygotsky, L. S. (1934/2012). *Thought and language.* MIT Press.

Contribuciones de Alfredo Ardila a Nuestra Comprensión de la Función Ejecutiva

Mauricio A. Garcia-Barrera[1]*, Alejandra Contreras[1] e Iván Moreno-Llanos[2]

[1]Departamento de Psicología, Universidad de Victoria. British Columbia, Canadá.

[2]Departamento Interfacultativo de Psicología Evolutiva y de la Educación, Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España.

Nota de Autor

Mauricio A. Garcia-Barrera https://orcid.org/0000-0002-4302-4964

Alejandra Contreras https://orcid.org/0000-0003-4343-0003

Iván Moreno Llanos https://orcid.org/0000-0003-4324-8340

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a Mauricio A. Garcia-Barrera, PhD. Department of Psychology, University of Victoria | P.O. Box 1700 STN CSC Victoria, B.C. V8W 2Y2, Canadá. Correo electrónico: mgarcia@uvic.ca

Resumen

El término “función ejecutiva” es relativamente reciente en la literatura, y Alfredo Ardila es uno de los pioneros en su estudio, demostrando un gran interés en documentar el desarrollo histórico y evolutivo de las funciones ejecutivas. Nuestro entendimiento del concepto de función ejecutiva ha evolucionado con el desarrollo de la neuropsicología clínica y experimental. Ardila sugiere que la gran conectividad frontal favorece a procesos cognitivos complejos demostrados evolutivamente en actividades de supervivencia y manutención. Adicionalmente, con el desarrollo del lenguaje como medio de representación interno y externo, surge la habilidad para conceptualizar y pensar sobre el entorno, así como la capacidad de transmitir conocimientos complejos. Con esta caracterización evolutiva, Ardila describe como la llamada “revolución cultural” juega un papel muy relevante en la evolución de las funciones ejecutivas. De esta manera, el contexto educativo, económico y sociocultural juegan un papel fundamental en el desarrollo de las funciones ejecutivas. Ardila también propuso una clasificación dicotómica de las funciones ejecutivas entre funciones metacognitivas (habilidades basadas en el razonamiento), y emocionales (capacidad de satisfacer impulsos básicos siguiendo estrategias socialmente aceptables). Las funciones ejecutivas metacognitivas se asocian con las operaciones de la corteza orbitofrontal y sus conexiones con la corteza límbica y cingulada, mientras que las habilidades metacognitivas/intelectuales estarían asociadas con el trabajo de la corteza prefrontal dorsolateral. Con este modelo en mente, Ardila plantea dos síndromes disejecutivos: uno metacognitivo evidente en la incapacidad para organizar una respuesta conductual a estímulos nuevos o complejos, y un síndrome motivacional/emocional caracterizado por la presencia de síntomas de desregulación conductual y emocional.

Palabras clave: Alfredo Ardila, función ejecutiva, corteza prefrontal, metacognición, control emocional, síndromes disejecutivos

Alfredo Ardila's Contributions to Our Understanding of Executive Function

Abstract

The term "executive function" is relatively recent in the literature, and Alfredo Ardila is one of the pioneers in its study, demonstrating a great interest in documenting the historical and evolutionary development of executive functions. Our understanding of the concept of executive function has evolved with the development of clinical and experimental neuropsychology. Ardila suggests that the high frontal connectivity favors complex cognitive processes that have been evolutionarily demonstrated in survival and maintenance activities. Additionally, with the development of language as a means of internal and external representation, comes the ability to conceptualize and think about the environment, as well as the ability to transmit complex knowledge. With this evolutionary characterization, Ardila describes how the so-called "cultural revolution" plays a very relevant role in the evolution of executive functions. In this way, the educational, economic and socio-cultural context play a fundamental role in the development of executive functions. Ardila also proposed a dichotomous classification of executive functions between metacognitive functions (i.e., reasoning-based skills) and emotional functions (i.e., ability to satisfy basic

impulses by following socially acceptable strategies). Metacognitive executive functions are associated with the operations of the orbitofrontal cortex and its connections with the limbic and cingulate cortex, while metacognitive/intellectual skills are associated with the work of the dorsolateral prefrontal cortex. With this model in mind, Ardila proposes two dysexecutive syndromes: a metacognitive syndrome evident in the inability to organize a behavioral response to new or complex stimuli, and a motivational/emotional syndrome characterized by the presence of symptoms of behavioral and emotional dysregulation.

Keywords: Alfredo Ardila, executive function, prefrontal cortex, metacognition, emotional control, dysexecutive syndromes

Contribuciones de Alfredo Ardila a Nuestra Comprensión de la Función Ejecutiva

A menudo Alfredo Ardila nos recuerda en sus escritos que el término "función ejecutiva" fue introducido relativamente reciente en la historia de las neurociencias cognitivas, incluyendo el campo de la neuropsicología (Ardila, 2008, 2016; Ardila et al., 2019). De hecho, en sus dos tomos de *Neuropsicología Clínica* (Ardila & Rosselli, 1992) no encontramos mención del término como tal, y tareas como la Prueba de Clasificación de Wisconsin, Prueba de Categorización de Halstead-Reitan, y otros instrumentos ahora asociados con funcionamiento ejecutivo, los agrupó Ardila originalmente bajo la categoría de "habilidades conceptuales" (Ardila y Rosselli, 1992, pp. 349-450). Dado que el término función ejecutiva no imperaba en aquella época, existen a cambio múltiples referencias en sus primeros artículos y libros a las funciones de la corteza prefrontal respecto a la organización del comportamiento, la solución de problemas y la auto-regulación. Haciendo referencia especialmente a lo que se llamó "el síndrome prefrontal," donde Ardila afirma que "A pesar de que se ha logrado un avance considerable desde las primeras observaciones sistemáticas de Jacobsen (1936), aún nos encontramos lejos de tener una compresión cabal de la forma en que los lóbulos frontales logran una organización planeada del comportamiento, y cómo diferentes parámetros de éste se alteran como consecuencia del daño prefrontal… aún no disponemos siquiera de un lenguaje suficientemente preciso para describir el síndrome prefrontal" (Ardila y Rosselli, 1992, p. 239). Esas palabras las escribió Ardila hace más de 30 años, pero podrían ciertamente aplicarse hoy en día, dado que sostenemos las mismas inquietudes sobre el enigma que son las actividades de la corteza prefrontal, y las funciones ejecutivas, asociadas en parte con esta corteza compleja.

Durante el Congreso Cerebro y Mente en Acapulco en 2005, Garcia-Barrera tuvo la oportunidad de preguntarle a Ardila acerca de la conceptualización de Alexander Romanovich Luria, gran mentor de Ardila y uno de nuestros maestros por asociación, sobre estos procesos que llamamos "ejecutivos." Ardila le explicó que, aunque Luria no usó el término, sí hizo referencias a una tercera unidad funcional en su modelo jerárquico (Luria, 1973), a la cual le asignó la capacidad para "la programación, regulación, y verificación del comportamiento," y la asoció con el trabajo del lóbulo frontal, incluyendo la corteza prefrontal y sus conexiones. Como área de asociación, Luria (1977) considera a la corteza prefrontal un área cortical terciaria capaz de integrar información multimodal y de efectuar procesos complejos, como la organización temporal, el razonamiento, y el procesamiento de conceptos abstractos. Influenciado por las observaciones de su mentor, Ardila y Rosselli (1992) acredita los siguientes procesos a la actividad de la corteza prefrontal: "Programación de la actividad motora, inhibición de las respuestas inmediatas, abstracción, solución de problemas, regulación verbal del comportamiento, adecuación de la conducta a las normas sociales, reorientación del comportamiento de acuerdo con las respuestas conductuales, habilidad para diferir el refuerzo, integración temporal -prospección- de la conducta, y mantenimiento de la integridad de la personalidad" (pp. 239-240). Hoy en día la mayor parte de estos productos de la actividad cortical se acreditan al término sombrilla "función ejecutiva," demostrando que Ardila fue siempre un visionario, capaz de integrar el conocimiento compartido en la literatura con sus propias teorizaciones y observaciones, generando aportes al conocimiento que superarían la prueba del tiempo.

De hecho, las plataformas de inteligencia artificial desarrolladas durante esta reciente revolución tecnológica, son capaces de sintetizar los aportes de esos 30 años de trabajo de Alfredo Ardila en este tema de una manera bastante acertada. Bajo el comando de "crear una síntesis de las contribuciones de Alfredo Ardila sobre funciones ejecutivas", el modelo de lenguaje desarrollado por OpenAI con fines conversacionales "Chat Generative Pre-trained Transformer" o simplemente ChatGPT (versión 3.5) genera el siguiente resultado:

> "Alfredo Ardila, reconocido neuropsicólogo, ha contribuido significativamente a la comprensión de las funciones ejecutivas. Sus escritos a menudo enfatizan la naturaleza multifacética de las funciones ejecutivas y su importancia en diversos procesos cognitivos. Es conocido por destacar las influencias culturales y contextuales en las funciones ejecutivas, argumentando que estos procesos cognitivos están moldeados por el entorno, las experiencias y los antecedentes culturales de una persona.
>
> Algunos puntos clave en el trabajo de Ardila sobre las funciones ejecutivas incluyen:
>
> **Definición y componentes:** Ardila identifica las funciones ejecutivas como un conjunto de procesos cognitivos responsables de la conducta dirigida a metas, que abarcan habilidades como la planificación, la inhibición, la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva y la autorregulación.
>
> **Bases neuroanatómicas:** Explora los fundamentos neurales de las funciones ejecutivas, a menudo discutiendo cómo las diferentes regiones del cerebro, en particular la corteza prefrontal, juegan un papel fundamental en estos procesos cognitivos.
>
> **Desarrollo y envejecimiento:** Ardila analiza cómo se desarrollan las funciones ejecutivas a lo largo de la vida, desde la infancia hasta la adolescencia y la vejez. Examina cómo estas funciones pueden disminuir con el envejecimiento o verse afectadas por afecciones neurológicas.
>
> **Variaciones culturales:** Un aspecto distintivo del trabajo de Ardila es su exploración de cómo los factores culturales afectan las funciones ejecutivas. Enfatiza que los procesos cognitivos como la toma de decisiones, la resolución de problemas y la planificación pueden variar entre culturas debido a las diferencias en valores, normas y estructuras sociales.
>
> **Implicaciones clínicas:** Su trabajo a menudo profundiza en las implicaciones clínicas de los déficits de la función ejecutiva, particularmente en afecciones como el TDAH, el autismo, las lesiones cerebrales traumáticas y la demencia. La comprensión de estas deficiencias ayuda a diseñar intervenciones y terapias específicas.
>
> Los escritos de Ardila contribuyen significativamente a la comprensión de las funciones ejecutivas, arrojando luz sobre su complejidad, variabilidad entre individuos y culturas, y su relevancia tanto en poblaciones típicas como clínicas" (OpenAI, 2023).

Como lo demuestra la síntesis creada por ChatGPT, Ardila hizo aportes contundentes a nuestra comprensión del concepto de función ejecutiva, los cuales valen la pena explorar en detalle. Ese es el objetivo de este artículo.

Evolución de las Funciones Ejecutivas y el Papel de la Cultura

Ardila demostró un gran interés en documentar el desarrollo histórico y evolutivo de las funciones ejecutivas (Ardila, 2008, 2018b; Ardila y Ostrosky-Solís, 2008). En sus artículos, ofrece no solo una revisión histórica del concepto de función ejecutiva, pero también una revisión antropológica con un lente evolutivo sobre cómo las funciones ejecutivas se desarrollan en el *Homo sapiens sapiens*. Ardila sugiere que, en comparación con otras especies, los lóbulos frontales humanos muestran mayor conectividad (dados cambios evolutivos en la materia blanca), ofreciendo una riqueza estructural única que favorece la evolución de procesos cognitivos complejos demostrados en actividades de supervivencia y manutención (Ardila, 2008). Por ejemplo, la construcción de herramientas demuestra el avance de la memoria secuencial a la base de la organización temporal de la conducta; la invención de trampas y de la agricultura sirven como indicadores de inhibición, planeación y desarrollo de la capacidad de conseguir objetivos a largo plazo; el desarrollo de la capacidad de percepción del tiempo y espacio son precursores para poder planear y organizar el comportamiento; y en el caso de las migraciones y colonizaciones, las funciones ejecutivas se observan como parte de la organización y la planificación conductual requerida para el éxito y sobrevivencia (Ardila, 2008; Ardila y Ostrosky-Solís, 2008). Asimismo, con el desarrollo del lenguaje como medio de representación interno y externo, surge la habilidad para conceptualizar y pensar sobre el entorno, así como la capacidad de transmitir conocimientos complejos (Ardila, 2008, 2018b).

Ardila (2008, 2018b) sugiere que en ese desarrollo evolutivo, habilidades ejecutivas como el control inhibitorio, y la regulación emocional y del comportamiento, deben haberse establecido más temprano que aquellas habilidades más metacognitivas como la memoria operativa, la organización del comportamiento para la solución de problemas y la planeación hacia el futuro, las cuales requieren del lenguaje como herramienta de representación del mundo y del pensamiento (Vygotsky, 1934/1962, 1978), y de la transmisión del conocimiento entre individuos. Con el desarrollo del lenguaje prolifera el desarrollo de otros sistemas de comunicación, como la escritura y en paralelo la lectura, que enriquecen el intercambio que llamaríamos cultural. Estas explicaciones estuvieron apoyadas por los aportes de Vygotsky (1929, 1978, 1986), quien sugiere que la organización de los procesos cognitivos superiores se basa en el uso de instrumentos externos (objetos, símbolos, signos) que son interiorizados y representados.

Aquí se observa claramente como la llamada “revolución cultural” juega un papel muy relevante en la evolución de las funciones ejecutivas, y viceversa (Ardila, 2008). Rosselli y Ardila (2003) enfatizan la necesidad de ponderar el efecto de la cultura en la evaluación neuropsicológica, incluyendo la valoración clínica de las funciones ejecutivas, y especialmente, en contextos entre-culturales. Ellos sugieren que incluso las mediciones no-verbales basadas en valores occidentales tienen limitaciones. De hecho, no son tests “vacíos de cultura”, sino que se arraigan en ella. Por ejemplo, los creadores de pruebas neuropsicológicas tienen la libertad de seleccionar qué ítems usar, o qué habilidades son más relevantes, en base a su propia experiencia. Similarmente, los investigadores y clínicos quienes usan estas herramientas tienen la capacidad de configurar una batería de evaluación informada por sus experiencias, hipótesis

e intereses. En ambos casos, el riesgo de sesgos no intencionales es palpable. Sin embargo, uno de los mayores efectos que Rosselli y Ardila (2003) proponen viene de la experiencia educativa a la que ha estado expuesto cada individuo. La educación, la cual también es parte de la cultura, tiene influencia en las habilidades cognitivas, incluyendo las funciones ejecutivas (Klenberg et al., 2001).

Kotik-Friedgut y Ardila (2019) proponen que las funciones mentales superiores son sociales y jerárquicas, y se desarrollan dentro de un contexto cultural e histórico, en interacción con otras personas y en interacción con artefactos externos al individuo, como objetos, símbolos y signos, que pueden ser únicos para cada cultura. Del mismo modo, ellos proponen que cambios en la cultura reflejan cambios en la cognición. Como ejemplo, el uso (excesivo) de internet, la televisión, o los juegos de azar, provocan cambios en los modos de pensar y actuar de las personas, y en especial de los niños/as durante su desarrollo (Kotik-Friedgut y Ardila, 2019). Uno de los mejores ejemplos proviene de los estudios en niños bilingües.

En un estudio empírico en Miami, Ardila y colegas (2015) examinaron el caso del bilingüismo de segunda generación. Este tipo de bilingüismo es un fenómeno muy peculiar y bajamente estudiado, y se refiere al caso de niños que inmigraron a los Estados Unidos antes de los 10 años o que tienen padres hispanohablantes y aprendieron español en la casa con sus padres, pero hablan inglés fuera de la casa y estudian en escuelas de habla inglesa. A pesar de no ser tan estudiado, es muy relevante porque la mitad de los inmigrantes en Estados Unidos son de habla hispana. En este estudio (Ardila et al., 2015) se evaluó el conocimiento léxico (vocabulario, fluidez verbal), y múltiples tareas de memoria de trabajo (dígitos, repetición de frases, secuenciación letra-número, y N-back). Los resultados mostraron que existen diferencias significativas entre el conocimiento léxico y la memoria de trabajo. Específicamente, el conocimiento léxico en inglés era más extenso, y su memoria de trabajo era mayor en inglés. Esto señala que la memoria de trabajo puede ser diferente dependiendo del idioma en el que se esté utilizando en un momento específico, y a pesar de que inglés es su segundo idioma y no su lengua materna, una demostración de cómo el contexto social y cultural pueden influenciar el desarrollo de los procesos cognitivos incluyendo las funciones ejecutivas.

En otro estudio empírico, Fatima et al. (2016), investigaron si factores ambientales o familiares están asociados a diferencias individuales en las funciones ejecutivas de adolescentes pakistaníes. Específicamente, ellos examinaron cómo la percepción de la calidad de la relación padre-hijo y el estado socioeconómico afectan las funciones ejecutivas en los adolescentes. Los resultados indican una relación negativa entre la percepción de negligencia y las funciones ejecutivas. Por el contrario, la educación de los padres y el estatus socioeconómico demostraron una asociación positiva con las funciones ejecutivas de los adolescentes.

En síntesis, Ardila propone que el contexto educativo, económico y sociocultural juegan un papel fundamental en el desarrollo de las funciones ejecutivas, y esto se observa tanto en la evolución filogenética donde el desarrollo del lenguaje y otros sistemas de comunicación posibilitaron el desarrollo cultural (y con ello, la educación y el desarrollo de sistemas económicos y clases), como en la evolución ontogenética, que repite la historia de la especie hasta cierto punto, y que refleja en las diferencias individuales los efectos de variables como la educación (cantidad y calidad, Duggan et al., 2018), la exposición a otras lenguas y culturas (e.g., el caso del bilingüismo), y el nivel socio-económico que permite el acceso a actividades socio-culturales enriquecedoras.

Modelo Estructural de la Función Ejecutiva y sus Alteraciones

Inspirados por el marco de los sistemas calientes-fríos de Metcalfe y Mischel (1999), Zelazo y Müller (2002) propusieron una dicotomía que involucra lo "caliente" (aspectos afectivos) y lo "frío" (aspectos cognitivos) bajo el término general de función ejecutiva. Su enfoque fue respaldado por la evidencia de estudios de lesiones que demuestran dicha disociación en los sistemas cerebrales neurales, así como por la investigación del desarrollo que demuestra que sus trayectorias difieren, con funciones ejecutivas "calientes" rezagadas en su desarrollo completo (Zelazo y Carlson, 2012). Del mismo modo, Ardila (2008) propuso una clasificación dicotómica simple, que involucra las funciones ejecutivas metacognitivas y emocionales, descritas a continuación.

Las funciones ejecutivas **metacognitivas**, como la resolución de problemas, la planificación, la memoria de trabajo, la abstracción, el desarrollo e implementación de estrategias, entre otras, constituyen la mayoría de las habilidades basadas en el razonamiento, las cuales son tradicionalmente medidas por las pruebas neuropsicológicas de las funciones ejecutivas. Evocando la propuesta de Vygotsky, Ardila sugiere que la labor principal de las funciones ejecutivas es la representación interna de las acciones, donde las funciones ejecutivas metacognitivas surgen de la interiorización de la acción y el uso de mediadores.

Las funciones ejecutivas **emocionales o motivacionales**, explicadas en menor medida por las pruebas neuropsicológicas tradicionales, se definen como aquellas implicadas en nuestra "capacidad de satisfacer impulsos básicos siguiendo estrategias socialmente aceptables" (Ardila, 2008, p. 94). Implican el control inhibitorio, incluida la regulación emocional y conductual (Ardila, 2008). Ardila propone que la mayoría de los problemas cotidianos involucran un alto contenido de emociones demandando regulación proveniente de las funciones ejecutivas emocionales. También nos recuerda que usualmente no son evaluadas en las investigaciones sobre función ejecutiva, por lo cual se sabe menos sobre ellas. Ardila también sugiere que las funciones ejecutivas emocionales se observan más temprano en el desarrollo filogenético que sus contrapartes metacognitivas (Ardila, 2013a), seguramente dada su dependencia con el desarrollo del lenguaje como herramienta de representación del mundo y del pensamiento (Vygotsky, 1978).

Correlatos Neuroanatómicos de la Función Ejecutiva

En su artículo “Is intelligence equivalent to executive functions” (Ardila, 2018a), Ardila amplia esta teoría dicotómica sobre la función ejecutiva, y propone claramente una disociación neuroanatómica funcional donde las habilidades ejecutivas emocionales/motivacionales coordinan la cognición y la emoción a través de las operaciones de la corteza orbitofrontal y sus conexiones con la corteza límbica y cingulada, mientras las habilidades metacognitivas/intelectuales estarían asociadas con el trabajo de la corteza prefrontal dorsolateral, lo que sustenta sus asociaciones con la inteligencia. A pesar de la década entre los artículos discutiendo este modelo, es notable que su posición seguía cristalizándose. De hecho, esta distribución de áreas especializadas en el procesamiento de funciones ejecutivas fue hasta cierto punto confirmada con un estudio meta-analítico realizado por Ardila et al. (2018), en el cual cuatro áreas del cerebro aparecen como las más involucradas en funcionamiento ejecutivo: áreas dorsolaterales de los lóbulos frontales, áreas superiores de los lóbulos parietales, el área motora suplementaria, y algunas áreas subcorticales como el putamen y el tálamo. Lo más interesante

en relación al modelo propuesto por Ardila, fueron los hallazgos de los contrastes de la estimación de probabilidad de activación ([ALE], del inglés Activation Likelihood Estimation), los cuales demuestran una diferenciación significativa de las redes, donde las tareas de razonamiento parecen asociarse con una ventaja del hemisferio izquierdo. Esta ventaja de lateralización tiene sentido al observar los procesos metacognitivos, Ardila asocia con estas redes (abstracción, planeación, etc.) los cuales son más dependientes del lenguaje, lógica y organización temporal que facilita el hemisferio izquierdo, mientras que las que emplean mayor inhibición se asocian con una ventaja del hemisferio derecho; una disociación que apoya satisfactoriamente la propuesta de Ardila.

Ardila (2008) también evoca la literatura (incluyendo a Vygotsky) proponiendo que el desarrollo del lenguaje y la cognición compleja están relacionados con algunos programas motores, secuenciación y las acciones internalizadas. Ardila propone que las "neuronas espejo" pueden servir como una evidencia neuroanatómica de un sistema que compara los eventos observados con acciones similares generadas internamente. El concepto de neuronas espejo viene originalmente de modelos animales, donde una neurona que se activa tanto cuando un animal realiza una acción como cuando el animal observa la misma acción realizada por otro animal. En humanos, se ha encontrado actividad cerebral consistente con neuronas espejo en la corteza premotora y la corteza parietal inferior (Rizzolatti y Craighero, 2004), posiblemente sirviendo de puente entre el lenguaje y la acción interiorizados.

Relaciones entre Función Ejecutiva y Otras Habilidades Complejas: Evidencia Psicométrica

La evaluación psicométrica de las funciones metacognitivas es rica en opciones, y los investigadores hemos sacado provecho al respecto. Ardila es crítico no solo de este desequilibrio, pero también del hecho que las funciones ejecutivas se estudian muy infrecuentemente en situaciones ecológicas, eso es, fuera del laboratorio o de la consulta clínica. No es sorpresa que algunas pruebas solo logran demostrar una modesta validez ecológica, mientras sobre-representan tareas externas que requieren habilidades intelectuales, representan situaciones inusuales (no se asemejan a situaciones cotidianas), artificiales y tienen a ser en su mayoría emocionalmente neutras (Ardila, 2018a). De hecho, Ardila expresa una crítica clara a los modelos tradicionales de evaluación de funciones ejecutivas en varias oportunidades, incluyendo en sus estudios empíricos y publicaciones teóricas sobre la asociación y diferenciación entre inteligencia y función ejecutiva. Su hipótesis establece que, por definición, los puntajes en pruebas ejecutivas deberían estar fuertemente asociados a puntajes en pruebas de inteligencia. Hay bastante apoyo en la literatura a esta sugerencia (por ejemplo, ver Duggan y Garcia-Barrera, 2015). En un estudio empírico, Ardila et al. (2000) evalúan 50 adolescentes entre los 13 y 16 años, usando pruebas de funcionamiento ejecutivo como la Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin, una prueba de fluidez verbal, y la prueba de trazados (componentes A y B), además de la Escala de Inteligencia Wechsler para Niños, edición revisada ([WISC-R], del inglés, Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised). Ardila y sus colegas demuestran que las asociaciones entre puntajes en pruebas de inteligencia y pruebas que evalúan funciones ejecutivas son realmente escasas y bajas, con una tendencia a privilegiar el coeficiente de inteligencia verbal sobre el de razonamiento perceptual. Estos autores concluyen que las pruebas de inteligencia (en este caso el WISC) no capturan adecuadamente las funciones ejecutivas, y viceversa, implicando la idea

de ausencia de validez ecológica de las pruebas neuropsicológicas que se utilizan popularmente para evaluar estos constructos complejos, y especialmente a la función ejecutiva. Dado que las definiciones entre inteligencia y funciones ejecutivas son tan parecidas, el hecho que sus pruebas tradicionales no estén altamente correlacionadas abre la puerta a la pregunta si estas son las maneras adecuadas de medir inteligencia y funciones ejecutivas. Ardila pregunta, ¿Están estas pruebas midiendo los procesos cognitivos que dicen que miden?

Con estos resultados en mente, Ardila (2018a) propone que “algunos elementos de las funciones ejecutivas, o mejor dicho, algunas funciones ejecutivas específicas, corresponden claramente a la inteligencia, mientras que otros no se refieren a la inteligencia. Si se utiliza una distinción importante entre las funciones ejecutivas metacognitivas –o simplemente "intelectuales"– y las funciones ejecutivas emocionales/motivacionales -o simplemente no intelectuales-, se hace evidente que la inteligencia general puede equipararse con las funciones ejecutivas metacognitivas, pero no con las funciones ejecutivas emocionales/motivacionales.” (p. 162). También afirma en ese artículo que “la "inteligencia" es un concepto desarrollado en la psicología y particularmente en la tradición psicométrica, en contraste la "función ejecutiva" es un concepto acuñado en el dominio de la neurociencia cognitiva. No es de extrañar que ambos hayan permanecido como conceptos paralelos en las explicaciones de la cognición humana. La investigación ha demostrado que, si se consideran en su conjunto, las funciones ejecutivas sólo corresponden parcialmente al concepto psicométrico de inteligencia” (p. 162), mientras los estudios de neuroimágenes demuestran que ambos procesos comparten redes neuronales extensas (Ardila y Ostrosky, 2022).

En otra publicación, Ardila propone que las funciones metacognitivas están asociadas a la autoconciencia, definida como la capacidad de tener conciencia de uno mismo y de sus propias acciones y condiciones (Ardila, 2016), y a sus componentes asociados, como la conciencia autonoética, la habilidad de representación temporal, memoria episódica y la recuperación de memoria episódica y autoidentidad. La conciencia autonoética es la capacidad humana de situarse mentalmente en el pasado y el futuro (es decir, viajes mentales en el tiempo) o en situaciones con posibles resultados alternativos, posibilitando la capacidad de examinar los propios pensamientos.

Síndromes Disejecutivos

Utilizando este modelo dicotómico de las funciones ejecutivas, Ardila (2013b) propuso dos síndromes disejecutivos correspondientes. En primer lugar, un "síndrome disejecutivo metacognitivo," asociado a daño en la corteza prefrontal dorsolateral, y que se caracteriza por la presencia de "una incapacidad para organizar una respuesta conductual a estímulos nuevos o complejos" (p. 2). De acuerdo con Ardila, los problemas para abordar la complejidad se reflejan en el bajo rendimiento de los pacientes en las medidas de capacidad intelectual. En segundo lugar, un síndrome motivacional/emocional, asociado con daño a las áreas orbitofrontal y frontal medial, se caracteriza por la presencia de síntomas de desregulación conductual y emocional que incluyen "desinhibición, comportamientos inapropiados, cambios de personalidad, irritabilidad, responsabilidad del estado de ánimo, falta de tacto, distracción y desprecio por eventos importantes" (p. 3). Una característica relevante de este síndrome es el deterioro de la cognición social, la presencia de apatía (y abulia) y los problemas para iniciar conductas en general (Ardila, 2013b).

En algunos casos, Ardila propone una presentación más global de los problemas ejecutivos, bajo el término “síndrome disejecutivo”. El caso más reciente lo vemos a partir de la pandemia. A menos de tres meses de haberse declarado una pandemia por el COVID-19, Ardila documenta su preocupación por las consecuencias neurológicas que pueden acompañar a la patología, advirtiendo como las secuelas neurológicas del COVID (efectos de la hipoxia y lesiones cerebrales, daños al sistema nervioso causados por la inflamación, desmielinización, etc.) van a tener un efecto en la cognición de los pacientes (Lahiri y Ardila, 2020). En una carta al editor de la revista *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical research & Reviews,* Alfredo especifica la posibilidad de que el COVID-19 afecte a las funciones ejecutivas, haciendo referencia a las documentaciones iniciales en la literatura declarando la presencia de síntomas de disregulación atencional y presencia de confusión, ambas características del síndrome disejecutivo (Ardila y Lahiri, 2020). Ardila advierte que es altamente posible que pacientes tengan secuelas de largo plazo que incluyan problemas neurológicos, de memoria y de las funciones ejecutivas, razones por las cuales sugiere se debe facilitar la evaluación neuropsicológica de los pacientes con síntomas a largo plazo. Más recientemente, múltiples estudios reconocen que el sistema nervioso es afectado por el COVID y se ha encontrado déficits en las funciones ejecutivas en los pacientes post-COVID (Ariza et al., 2023; Crivelli et al., 2022; Fitri et al., 2023).

Conclusión

Ardila se caracteriza por tener un ojo crítico, detallista. Que lleva al límite y desmenuza cada centímetro de la teoría, a la vez que no pierde la esencia de la persona, no solo como sujeto, sino también como agente, como parte de una sociedad, con sus experiencias y aprendizajes.

Ardila se mueve entre diferentes esferas con el cuidado de un auténtico erudito. Es el ojo que mira el aspecto más micro, más dinámico y estructural, a la vez que mira el aspecto más macro, de la persona y la cultura. Es la mirada del que no se queda conforme con una parte, sino busca integrar el conocimiento en un todo (ver, Dick y Overton, 2010). Tan pronto disecciona cada región y red neuronal con el detalle de un cirujano, como describe la historia humana y el desarrollo cultural como un antropólogo. Y, no contento con estas dos explicaciones, también se pregunta por la relación entre ambas. De este modo, se preocupa por entender tanto el funcionamiento del cerebro como un todo, a la vez que lo coloca dentro de un sistema social y cultural. Es la aproximación sobre la cual la respuesta no muere al terminar la investigación, sino que da lugar a nuevas preguntas.

Igualmente muestra un respeto y una curiosidad por las culturas del mundo y su relación con los aspectos psicológicos. Se preocupa por entender a la gente de África y de Asia por lo que son, con la misma pasión que a la gente de Europa y América (ver crítica de Scheidecker et al., 2021), y para ello estableció una red de colaboradores internacionales vasta, incluyendo colaboradores en Turquía, India, Japón, Estados Unidos, Rusia, México, Bolivia, Chile y Colombia, entre muchos otros. Porque Ardila nos muestra que, en relación al acto de “ser” un ser humano, y de convertirse en “persona”, no hay universales que valgan, sino especificidades y características únicas que son igualmente valiosas. Esta filosofía y manera de pensar al individuo dentro de un contexto socio-cultural, se refleja claramente en su posicionamiento sobre las funciones ejecutivas. Su teoría dicotómica y parsimoniosa tiene gran cabida de el discurso teórico sobre este concepto neuropsicológico, y gran potencial para estudios empíricos, tanto

experimentales como clínicos. Su mayor aporte se relaciona con el reconocimiento de la maleabilidad de estas funciones superiores complejas, y su permeabilidad al efecto de eventos clínicos (por ejemplo, daño neurológico a la corteza frontal y sus conexiones, COVID-19), oportunidades socio-culturales (por ejemplo, la educación y el acceso a recursos socio-económicos), y el desarrollo evolutivo tanto filogenético como ontogenético.

Referencias

Ardila, A. (2008). On the evolutionary origins of executive functions. *Brain and Cognition*, *68*(1), 92-99 https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.03.003

Ardila, A. (2013a). Development of metacognitive and emotional executive functions in children. *Applied Neuropsychology: Child*, *2*(2), 82-87. https://10.1080/21622968.2013.748388

Ardila, A. (2013b). There are two different dysexecutive syndromes. *Journal of Neurological Disorders*, *1*(1), 1-4. https://doi.org/10.4172/2329-6895.1000114

Ardila, A. (2016). Is 'self-consciousness' equivalent to 'executive function'? *Psychology & Neuroscience*, *9*(2), 215-220. https://doi.org/10.1037/pne0000052

Ardila, A. (2018a). Is intelligence equivalent to executive functions? *Psicothema*, *30*(2), 159-164. https://doi.org/10.7334/psicothema2017.329

Ardila, A. (2018b). Origins of executive functions. En A. Ardila (Ed.), *Historical development of human cognition. A cultural-historical neuropsychological perspective* (pp. 107-134). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-10-6887-4

Ardila, A., Bernal, B., y Rosselli, M. (2018). Executive functions brain system: An activation likelihood estimation meta-analytic study. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *33*(4), 379–405. https://doi.org/10.1093/arclin/acx066

Ardila, A., Castellanos C., Cremisini, E., Cruz-Vargas, C., Guayara, C., Hernández, S., Mato, I., Mueller, S., y Yero, B., (2015). Lexical knowledge and working memory in second-generation Spanish/English bilinguals. *International Journal of Language & Linguistics. 2*(3), 1-9. https://ijllnet.com/journals/Vol_2_No_3_September_2015/1.pdf

Ardila, A., Fatima, S., y Rosselli, M. (Eds.). (2019). *Dysexecutive syndromes: Clinical and experimental perspectives.* Springer Nature Switzerland AG. https://doi.org/10.1007/978-3-030-25077-5

Ardila, A., y Lahiri, D. (2020). Executive dysfunction in COVID-19 patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 14*(5), 1377–1378. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.032

Ardilla, A., y Ostrosky-Solís, F. (2008). Desarrollo histórico de las funciones ejecutivas. *Revista de Neuropsicologia, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 8*(1), 1-21. http://revistaneurociencias.com/index.php/RNNN/article/view/156

Ardila, A., y Ostrosky, F. (2022). What do neuropsychological tests assess? *Applied Neuropsychology: Adult*, *29*(1), 1-9. https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1699099

Ardila, A., Pineda, D., y Rosselli, M. (2000). Correlation between intelligence test scores and executive function measures. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *15*(1), 31–36. https://doi.org/10.1016/S0887-6177(98)00159-0

Ardila, A., y Rosselli, M. (1992). *Neuropsicología clínica.* Prensa Creativa.

Ariza, M., Cano, N., Segura, B., Adan, A., Bargalló, N., Caldú, X., Campabadal, A., Jurado, M. A., Mataró, M., Pueyo, R., Sala-Llonch, R., Barrué, C., Bejar, J., Cortés, C. U., Garolera, M., y Junqué, C. (2023). COVID-19 severity is related to poor executive function in people with post-COVID conditions. *Journal of Neurology*, *270*(5), 2392–2408. https://doi.org/10.1007/s00415-023-11587-4

Crivelli, L., Palmer, K., Calandri, I., Guekht, A., Beghi, E., Carroll, W., Frontera, J., García-Azorín, D., Westenberg, E., Winkler, A. S., Mangialasche, F., Allegri, R. F., y Kivipelto, M. (2022). Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia*, *18*(5), 1047–1066. https://doi.org/10.1002/alz.12644

Dick, A. S., y Overton, W. F. (2010). Executive function: Description and explanation. En B. Sokol, U. Müller, J. I. M. Carpendale, A. R. Young, y G. Iarocci (Eds.), *Self- and social-regulation: Exploring the relations between social interaction, social cognition, and the development of executive functions* (pp. 7–34). Oxford University Press.

Duggan, E. C., y Garcia-Barrera, M. A. (2015). Executive functioning and intelligence. En S. Goldstein, D. Princiotta, y J. A. Naglieri (Eds.), *Handbook of intelligence: Evolutionary theory, historical perspective, and current concepts* (pp. 435–458). Springer Science + Business Media. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1562-0_27

Duggan, E., Loaiza, C., Awakon, L., Irurita, I., & Garcia-Barrera, M. (2018). C – 62 contributing towards a cultural neuropsychology assessment decision-making framework: Comparison of WAIS-IV norms from Colombia, Chile, Mexico, Spain, United States, and Canada. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *33*(6), 703–794. https://doi.org/10.1093/arclin/acy061.215

Fatima, S., Sheikh, H., y Ardila, A. (2016). Association of parent-child relationships and executive functioning in South Asian adolescents. *Neuropsychology, 30*(1), 65–74. https://doi.org/10.1037/neu0000216

Fitri, F. I., Darman, W. R., y Ritarwan, K. (2023). Correlation between inflammatory markers with cognitive function in coronavirus disease-19 (COVID-19) patients. *Alzheimer's & Dementia*, *19*(Suppl 4), e063686. https://doi.org/10.1002/alz.063686

Klenberg, L., Korkman, M., y Lahti-Nuuttila, P. (2001). Differential development of attention and executive functions in 3- to 12-year-old Finnish children. *Developmental Neuropsychology*, *20*(1), 407–428. https://doi.org/10.1207/S15326942DN2001_6

Kotik-Friedgut, B., y Ardila, A. (2019). A. R. Luria's cultural neuropsychology in the 21st century. *Culture & Psychology*, *26*(2), 274-286. https://doi.org/10.1177/1354067X19861053

OpenAI. (2023). ChatGPT (versión del 21 noviembre) [Crear una síntesis de las contribuciones de Alfredo Ardila sobre funciones ejecutivas]. https://chat.openai.com/chat

Lahiri, D., y Ardila, A. (2020). COVID-19 Pandemic: A neurological perspective. *Cureus, 12*(4). e7889. https://doi.org/10.7759/cureus.7889

Luria, A. R. (1973). *The working brain. An introduction to neuropsychology.* Basic Books.

Luria, A. R. (1977). *Las funciones corticales superiores en el hombre.* Editorial Orbe.

Metcalfe, J., y Mischel, W. (1999). A hot/cool-system analysis of delay of gratification: Dynamics of willpower. *Psychological Review*, *106*(1), 3–19. https://doi.org/10.1037/0033-295X.106.1.3

Rizzolatti, G., y Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience*, *27*, 169–192. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144230

Rosselli, M., y Ardila, R. (2003). The impact of culture and education on non-verbal neuropsychological measurements: A critical review. *Brain and Cognition*, *52*, 326-333. https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00170-2

Scheidecker, G., Chaudhary, N., Keller, H., Mezzenzana, F., y Lancy, D. F. (2021). “Poor brain development” in the global South? Challenging the science of early childhood interventions. *Ethos*, *51*, 3-26. https://doi.org/10.1111/etho.12379

Vygotsky, L. S. (1929). II. The problem of the cultural development of the child. *Journal of Genetic Psychology*, *36*, 415–432. https://doi.org/10.1080/08856559.1929.10532201

Vygotsky, L. S. (1978). Internalization of higher psychological functions. En M. Cole, V. John-Steiner, S. Scribner, y E. Souberman (Eds., Trans.) *Mind in society: The development of higher mental processes*. Harvard University Press (pp. 52-57). (Original work published 1930–1935)

Vygotsky, L. S. (1986). *Thought and language*. MIT Press.

Zelazo, P. D., y Carlson, S. M. (2012). Hot and cool executive function in childhood and adolescence: Development and plasticity. *Child Development Perspectives*, *6*(4), 354–360. https://doi.org/10.1111/j.1750-8606.2012.00246.x

Zelazo, P. D., & Müller, U. (2002). The balance beam in the balance: Reflections on rules, relational complexity, and developmental processes. *Journal of Experimental Child Psychology*, *81*(4), 458–465. https://doi.org/10.1006/jecp.2002.2667

Alfredo Ardila y el Efecto del Aprendizaje de la Lectura Sobre la Cognición

Esmeralda Matute[1,2*] y Yaira Chamorro[1]

[1]Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

[2]Departamento de Estudios en Educación, CUCSH, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

Nota de Autor

Esmerlada Matute https://orcid.org/0000-0002-4302-4964

Yaira Chamorro https://orcid.org/0000-0003-0644-6452

Sin conflictos de interés por declarar.

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a Esmeralda Matute. Instituto de Neurociencias. Francisco de Quevedo #180, Col. Arcos Vallarta, CP. 44130, Guadalajara, Jal., México. Teléfono: (523) 37-77-11-50 ext. 33371. Correo electrónico: maria.matute@academicos.udg.mx

Resumen

Objetivo. Alfredo Ardila destinó un espacio de su vida dedicada a la ciencia a indagar el peso de la cultura sobre el desarrollo cognitivo. Este trabajo tiene como objetivo dar a conocer las reflexiones, los campos de interés y la magnitud del trabajo de Ardila sobre el efecto de la ausencia del aprendizaje de la lecto-escritura –analfabetismo– sobre el perfil cognitivo. *Método.* En las bases de datos de PubMed y en Wordpress buscamos de manera sistemática artículos que abordaran el tema o que incluyeran personas analfabetas en sus muestras, en donde Alfredo Ardila apareciera como autor (principal, corresponsal o coautor). *Resultados.* Encontramos 15 artículos, de los cuales 12 eran reportes de investigaciones, un estudio de revisión bibliográfica, un capítulo de libro y una memoria de un congreso. En ellos se abordan 9 temas principales: 1) Qué es leer y escribir, 2) ¿por qué la lectura propicia cambios en la cognición?, 3) influencia de la lecto-escritura en los dominios cognitivos, 4) literacidad y evaluación neuropsicológica, 5) porqué las personas analfabetas obtienen puntuaciones más bajas cuando son sometidos a una evaluación neuropsicológica, 6) la influencia de la escolaridad sobre la cognición, 7) el efecto del bajo nivel socioeconómico sobre la cognición, 8) la neuropsicología trans-cultural, y 9) método de enseñanza de la lectura para adultos. *Conclusiones.* Uno de los temas más abordados es la evaluación neuropsicológica de personas analfabetas. Critica el uso de pruebas diseñadas para otras poblaciones o sin estandarización para personas analfabetas. Su trabajo abarca un gran número de dominios cognitivos.

Palabras clave: lectura, aprendizaje, literacidad, neuropsicología, escritura

Alfredo Ardila and the Effect of Literacy on Cognition

Abstract

Aim. Alfredo Ardila devoted an important part of his scientific career to study the effect of culture over cognitive development. The present study aims to summarize Ardila's considerations, fields of interest and the magnitude of his work regarding the effects of the absence of literacy – illiteracy – on cognitive performance. *Methods.* On PubMed and Wordpress databases, we conducted a systematic search of Alfredo Ardila's publications (as first author, coauthor, or corresponding author) including the topic of illiteracy or illiterate participants in their samples. *Results.* From the 15 papers that we found, 12 were research reports, one bibliographic review, one book chapter and one conference proceedings. In these papers, there were nine main subjects: 1) What is reading and writing?, 2) why does learning to read promote changes in cognition?, 3) influence of literacy on different cognitive domains, 4) illiteracy and neuropsychological assessment, 5) why illiterate persons obtain low scores on neuropsychological assessments?, 6) influence of schooling on cognition, 7) the effect of low socioeconomic status on cognition, 8) cross-cultural neuropsychology, 9) a reading instruction method for adults. *Conclusions.* One of the recurrent subjects in Ardila's work is the neuropsychological assessment for illiterate persons. He criticizes the use of tests designed for schooled populations without normative data for illiterate people. Ardila's work covers an extensive range of cognitive domains.

Keywords: reading, learning, illiteracy, neuropsychology, writing

Alfredo Ardila y el Efecto del Aprendizaje de la Lectura Sobre la Cognición

Entender el efecto de la lectura sobre la cognición reviste en sí mismo dos objetos de estudio. El primero de ellos, es de tipo filogenético ya que busca la comprensión de los cambios cognitivos en la humanidad a través del tiempo. Dentro de esta óptica "se intenta dilucidar los vínculos existentes entre por una parte la aparición y por la otra, la expansión de la cultura escrita y los cambios cognitivos en la humanidad" (Matute, 2002). Estos vínculos, indiscutiblemente, acarrearon modificaciones sociales, tecnológicas y económicas hasta llegar a la sociedad actual. En efecto, la escritura y principalmente la escritura alfabética modificó el comportamiento entre los individuos; por ejemplo, los pintores del renacimiento, etapa que se relaciona con el inicio de la expansión de la escritura en Europa occidental, incorporaron en sus lienzos, el manejo de la perspectiva que es vigente en la actualidad. Otra muestra del resultado de esta vinculación es la aparición de la gramática, y los libros de gramática; sin la escritura, la reflexión sobre la organización del lenguaje y los elementos incluidos en él es muy limitada, ya que el dominio de un código gráfico permite que el lenguaje sea objeto propio de reflexión al pasar de niveles de análisis lingüístico al análisis metalingüístico (Olson y Torrance, 1995). Dado lo anterior, existe un consenso en considerar que la cultura escrita es imprescindible para el progreso humano, ya que este cambio en la forma de comunicación (de lo oral a lo escrito) transformó las actividades humanas y las formas culturales (Olson y Torrance, 1995). Con la escritura la humanidad logró la posesión de una capacidad cognitiva que se extiende más allá de sus necesidades inmediatas (Suddendorf y Corballis, 1997) al permitirle ésta recordar y por ende representar aquello que está fuera de 'sí mismos', de su 'aquí' y de su 'ahora', y por lo que también le permitió dedicarse al arte, a la música, a la fabricación de objetos, y a escribir.

El otro objeto de estudio es la comprensión de la cognición y, por ende, la forma de percibir el mundo, de las personas analfabetas frente a una cultura con escritura. Independientemente de no haber asistido a la escuela, el analfabeto tiene una forma peculiar de ver y enfrentarse al mundo debido a que no cuenta con la escritura como herramienta de representación mental, por lo que le resulta difícil moverse a espacios no tangibles o no presentes (salir de su aquí y su ahora). Por ejemplo, la carencia de este dominio en el analfabeto limita la realización de tareas sobre la reflexión de aspectos formales de lenguaje (cuántos sonidos tiene la palabra MESA), manejar secuencias de fonemas sin carga semántica; por ejemplo, la repetición de pseudopalabras o categorizar palabras por fonema inicial (Reis y Castro-Caldas, 1997). Las limitaciones en la representación mental también dificultan a la persona analfabeta la realización de actividades que requieren de habilidades visoperceptuales; por ejemplo, extraer el significado de ilustraciones esquemáticas (De Clerk, 1976), copiar figuras, representar la perspectiva (Matute et al. 2000), y el cálculo, principalmente cuando la operación está descontextualizada (Schliemann y Acioly, 1989).

Antecedentes al Trabajo de Alfredo Ardila de la Neuropsicología del Analfabetismo

La reflexión sobre el efecto de la lectura sobre la cognición es anterior a los escritos de Ardila y se pueden distinguir dos líneas principales. La primera de ellas está relacionada con el efecto de la lateralización y localización de una lesión cerebral sobre las manifestaciones afásicas; el segundo son los estudios en población neurotípica sobre la lateralización de la función lingüística.

La Afasia en Adultos Analfabetos con Lesiones Cerebrales Unilaterales

La reflexión sobre el hecho de que el aprendizaje de la lectura conduce a cambios en la organización cerebral funcional, principalmente con relación al lenguaje, datan del siglo XIX (Scoresby-Jacson, 1867) seguido de cavilaciones basadas en observaciones de casos de pacientes afásicos analfabetos con lesiones cerebrales (Critchley, 1956; Eisenson, 1964, como se citó en De Reuck y O'Connor, 1964; Gorlitzer Von Mundy, 1957, 1959; Jakobson, 1964, como se citó en De Reuck y O'Connor, 1964) sobre si la especialización hemisférica izquierda para el lenguaje dependía del aprendizaje de la lectura. El primer estudio sistemático fue el de Cameron et al. (1973). Sus resultados apoyan la hipótesis de que la frecuencia de la afasia por lesión cerebral izquierda sería menor en personas analfabetas. Cinco años después, Damasio et al. (1976) contravienen esta postura al encontrar frecuencias similares de cuadros afásicos, tipos de afasia y ejecución en el Token Test entre un grupo de pacientes analfabetos y otro de lectores, que los lleva a proponer la existencia de un sustrato neurofisiológico específico para el lenguaje anterior al aprendizaje de la lectura. Currier et al. (1976) publican una carta argumentando que la metodología del estudio de Damasio et al. (1976) pudiera sesgar los resultados. Como respuesta a esta carta, Damasio publica otro estudio considerando las críticas recibidas par el artículo anterior y vuelven a apoyar con sus resultados la hipótesis de la independencia entre la especialización cerebral para el lenguaje y el saber leer. En ese mismo año Wechsler (1976) presenta un caso de afasia cruzada en un analfabeto que viene a contrarrestar importancia a la postura de Damasio et al. (1976). No obstante, este paciente era bilingüe y ahora se sabe que el bilingüismo pudiera tener un efecto sobre la organización cerebral para el lenguaje.

La publicación de Matute (1986) apoya la postura de Damasio et al. (1976). Además, contrario a la propuesta de Cameron et al. (1973) en su estudio encuentra mayor incidencia de afasia por lesión hemisférica izquierda, ya que aun los pacientes con lesiones en el área extrasilviana cursaban con este cuadro.

Al año siguiente, Lecours et al. (1987), publican un artículo en el que señala que los analfabetos sea con lesión cerebral izquierda o derecha presentan el síndrome de negligencia espacial unilateral y como segundo resultado de esta misma investigación, publica otro artículo (Lecours et al., 1988) en el un grupo de personas con alto nivel educativo mostraron su lenguaje más afectado por eventos vasculares cerebrales izquierdos, en comparación con el grupo de analfabetos por lo que se vuelve a abrir la discusión sobre el efecto de la literacidad sobre la lateralización cerebral del lenguaje.

La Neuropsicología en Personas Analfabetas Neurotípicas

Para brindar argumentos con relación al efecto del aprendizaje de la lectura sobre la organización cerebral para el lenguaje, se utilizó el paradigma de escucha dicótica en dos estudios anteriores al trabajo de Ardila. En el primero de ellos, Damasio et al. (1979) presentó pares de palabras similares (que diferían de una sola consonante) a personas con diferentes niveles de escolaridad, así como de lectura y escritura. Encontró que tanto el grupo constituido por personas analfabetas como aquel por personas con primaria con "pobres" hábitos de lectura y escritura fracasaron en mostrar una ventaja del oído derecho, mientras que las personas lectoras si demostraron esta ventaja. Más aún, cuando se presentaron pares de palabras fonológicamente diferentes, ambos grupos mostraron la ventaja esperada del oído derecho.

Un año más tarde, Tzavaras et al. (1981) publican un estudio contrastando la ejecución de dos grupos neurotípicos uno conformado por personas analfabetas y otro de lectores utilizando un paradigma de escucha dicótica de números. Contrario a lo esperado, no solo detectan en el grupo de personas analfabetas, la ventaja del hemisferio izquierdo para procesar estímulos verbales sino también una desventaja del hemisferio derecho para procesar estos estímulos.

Otro dato para destacar anterior a los estudios de Ardila es la frecuencia de "paralexias" semánticas producidas por personas analfabetas al leer palabras-anuncio. En efecto, al presentarles este tipo de palabras, por ejemplo, el anuncio Carta Blanca (una marca de cerveza) los participantes "leían" /superior/ (otra marca de cerveza). Dado que las personas analfabetas no conocen las reglas de correspondencia grafema-fonema se postula la primacía de la vía directa, directamente el significado, lo que sugiere un posible rol del hemisferio derecho en este tipo de lectura (Goldblum y Matute de Duran, 1986). Esta discusión está ampliamente detallada en Matute (2022).

Las Aportaciones de la "Escuela Rusa" a la Comprensión de la Cognición ante la Carencia del Lenguaje Escrito

En sus primeros trabajos sobre este tema, Ardila hace referencia a Vygotsky (1962) quien, de acuerdo con su percepción, especialmente destacó la "tremenda importancia de los llamados instrumentos culturales" (escritura, dibujo, etc.) como la base de un nuevo tipo de evolución social con el desarrollo de las funciones corticales superiores "mediadas" por estos instrumentos culturales (el lenguaje oral es representado por letras y palabras, la orientación espacial es representada por dibujos). Así, de acuerdo con este autor, las habilidades de lectura y escritura "tuvieron que cambiar de manera radical las estrategias cognitivas".

Alexander Luria fue el mentor de Alfredo Ardila durante sus estudios de doctorado por lo que consideramos que el primero tuvo una influencia importante sobre el segundo. Con relación al tema que ocupa este artículo, destaco dos puntos citados en los escritos por Ardila y que sin duda permean su pensamiento. El primero de ellos está ligado específicamente al "ser analfabeto" y el segundo a la escolarización. Con relación al primero, Luria (1976) considera que la estructura de la actividad cognitiva no es estática, sino que cambia a través del desarrollo histórico, de manera que los procesos cognitivos tales como la percepción, generalización, deducción y razonamiento varían de acuerdo con las condiciones sociales. Así, es de esperarse que la incorporación de la escritura a los sistemas de comunicación de la sociedad, las habilidades cognitivas de los individuos pertenecientes a ella se tuvieron que adaptar a esta forma de vida. Aquellas personas que no cuentan con la escritura como herramienta, las personas analfabetas, pero que se encuentran inmersos en la cultura escrita, presentan una forma de adaptación diferente.

Respecto al segundo, Luria señala en este mismo texto, que el significado de la escolarización reside no solo en la adquisición de nuevos conocimientos sino también en la creación de nuevas características formales de razonamientos lógico y verbal-discursivo resultantes de la experiencia práctica inmediata dentro de la escuela.

Así, de manera sucinta, este es el contexto general del que se desprendió el trabajo de Alfredo Ardila sobre la neuropsicología del analfabetismo.

Método

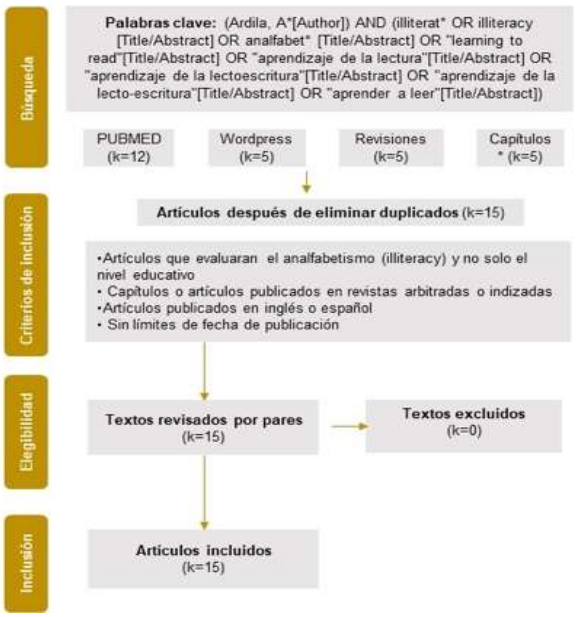
Con la finalidad de identificar todas las publicaciones de Alfredo Ardila sobre analfabetismo buscamos en las bases de datos de PubMed y en Wordpress, artículos que abordaran el tema o que incluyeran personas adultas analfabetas en sus muestras, en donde Alfredo Ardila apareciera como autor (principal, corresponsal o coautor). También incluimos artículos de revisiones y capítulos de libro sobre el tema de analfabetismo de su autoría o coautoría.

Las palabras clave que utilizamos para la búsqueda en PubMed fueron: (Ardila, A*[Author]) AND (illiterat* OR illiteracy [Title/Abstract] OR analfabet* [Title/Abstract] OR "learning to read"[Title/Abstract] OR "aprendizaje de la lectura"[Title/Abstract] OR "aprendizaje de la lectoescritura"[Title/Abstract] OR "aprendizaje de la lecto-escritura"[Title/Abstract] OR "aprender a leer"[Title/Abstract]).

Realizamos la búsqueda en noviembre de 2022, y en enero de 2023 encontramos un artículo más. La Figura 1 muestra el diagrama de flujo y los resultados de la búsqueda después de eliminar resultados duplicados. Revisamos, por pares, que todos los artículos contaran con participantes analfabetas. Incluimos 15 artículos, de los cuales 12 eran investigaciones, uno era un estudio de revisión bibliográfica, un capítulo de libro y otro era memoria de un congreso. En ellos encontramos 8 temas: 1) qué es leer y escribir, 2) ¿por qué la lectura propicia cambios en la cognición? con énfasis especial en aspectos filogenéticos, 2) literacidad y evaluación neuropsicológica, 3) influencia de la lecto-escritura en los dominios cognitivos, 4) porqué las personas analfabetas obtienen puntuaciones más bajas cuando son sometidos a una evaluación neuropsicológica; en el que se incluye la situación de evaluación y una propuesta de evaluación de personas analfabetas, 5) la influencia de la escolaridad sobre la cognición, 6) el efecto del nivel socioeconómico bajo sobre la cognición, 7) la neuropsicología trans-cultural, y 8) método de enseñanza de la lectura para adultos.

Figura 1

Diagrama de Flujo de la Búsqueda Bibliográfica y Selección de Publicaciones



Resultados

Qué es Leer y Escribir

Para Ardila leer y escribir es una habilidad adquirida después de un alto entrenamiento, como lo es el tocar un instrumento musical o reconocer a las personas por sus caras. De hecho, esta última habilidad la observa común en las personas analfabetas que ellos estudiaron (Ardila, Rosselli et al., 1989). Refiere como ejemplo de una habilidad perceptual altamente entrenada frecuente entre personas analfabetas, el hecho de que trabajadores en ranchos ganaderos (en ocasiones con más de 1000 cabezas) logran reconocer cada miembro de la manada individualmente por su cara.

Considera que aprender a leer propicia cambios en la percepción, el razonamiento lógico y la memoria ya que leer refuerza ciertas habilidades fundamentales tales como la memoria verbal, la conciencia fonológica y la discriminación visoespacial. Gracias a lo anterior, se alcanza el pensamiento operacional formal. De ahí, propone que literacidad es mucho más que la mera habilidad para leer y escribir, pero no profundiza en el tema dejando de lado lo que significa leer y escribir desde el punto de vista cognitivo a la vez que infiere que “el estudio del analfabetismo puede dar luz a este problema” (Ardila, 1990).

¿Por qué la lectura propicia cambios en la cognición?

Sin duda, Ardila dedicó un buen tiempo de su vida profesional a reflexionar sobre el papel que juegan las variables culturales sobre las características cognitivas de las personas y, por ende, sobre su desempeño en pruebas neuropsicológicas; entre ellas, primero se abocó a la escolaridad y después al analfabetismo.

Es probable que, por los inicios de su interés en este tema, en los escritos de Ardila (Rosselli et al., 1985; Ardila, Rosselli et al., 1989), no es clara la separación teórica entre el efecto de la escolaridad y el de la literacidad sobre la cognición. En estos, muestra una tendencia de relacionar las diferencias observadas en la ejecución de pruebas neuropsicológicas clásicas entre analfabetos y lectores, como una diferencia en el entrenamiento dada por la asistencia a la escuela a lo que él llama “la cultura de la escuela”, que de hecho considera una cultura transnacional. Considera que las pruebas neuropsicológicas evalúan habilidades cognitivas, que fueron entrenadas en la escuela, y no habilidades ‘universales’ como se consideraban años atrás. Con base en los hallazgos en diferentes autores sobre la correlación entre habilidades lingüísticas y el nivel socioeducativo, supone que los niveles educativos probablemente representan niveles de literacidad (mayor nivel educativo = mayor nivel de literacidad), o establece dicotomías – más educados (mayor número de grados escolares cursados) / menos educados (menor número de grados escolares cursados) – y que la educación formal (la asistencia a la escuela) facilita el desarrollo del lenguaje como “herramienta totalmente simbólica”.

Considera que separar el efecto de la alfabetización del de la escolaridad no es fácil y con base en los estudios de Scribner y Cole (1981) y de Berry y Bennet (1989) concluye que la escolarización no solo enseña, sino que también refuerza algunas actitudes y valores que aceleran el proceso de aprendizaje y que serán además útiles para futuros nuevos aprendizajes, tales como la actitud de memorizar información, ya que el conocimiento tiene gran valor en la sociedad.

El supuesto que subyace en los escritos de Ardila sobre neuropsicología del analfabetismo es que la literacidad es “el entrenamiento en algunas habilidades cognitivas” y de ahí infiere que las personas analfabetas obtengan puntuaciones bajas en las tareas relacionadas con estas habilidades, como sería el desempeño en la tarea de fluidez verbal fonológica dada su estrecha relación con las habilidades fonémicas que a su vez están íntimamente ligadas con el aprendizaje de la lectura.

De manera menos profunda y más tangencial establece relaciones entre leer y desarrollo de las habilidades cognitivas; por ejemplo, señala que leer prosa predice las estrategias cognitivas de memoria tales como las mnemotécnicas a corto plazo y episódicas, aun cuando no brinda argumentos específicos al respecto.

Si bien, propone además que el análisis del analfabetismo puede “aumentar significativamente la comprensión acerca de la organización cerebral de la cognición bajo condiciones normales y anormales” (Ostrosky-Solís et al., 1998), en uno de sus primeros estudios (Ardila, Ardila et al., 1989) concluye la existencia de un mayor peso de la cultura que del analfabetismo. En efecto, en este estudio contrastó la incidencia de zurdería entre cuatro grupos, dos de ellos urbanos, uno conformado por personas analfabetas (0 a 2 años escolares) y otro con alto nivel educativo; así como dos rurales, uno conformado por adolescentes de población originaria (tucana) y otro por un grupo también de adolescentes de la misma región, pero hablantes del español, ambos con un promedio de 7 años de escolaridad. El hallazgo de ausencia de zurdería sólo en el grupo de tucanos, lo lleva a considerar que es un efecto de la cultura por lo que concluye que las discrepancias encontradas con respecto a la incidencia de afasia en personas analfabetas reportada en los estudios citados en la introducción de este escrito, pudieran estar relacionadas con diferencias en las condiciones de vida y no simplemente por el solo hecho de no saber leer ni escribir.

Visión Filogenética

De acuerdo con Ardila, siglos atrás, la lectura y la escritura eran habilidades exóticas; la aparición y masificación de éstas sin duda, cambiaron las estrategias cognitivas de los humanos (Ardila, Ardila et al., 1989). Ardila nos enfrenta a la dicotomía analfabeto/alfabetizado o iliteracidad/literacidad ya que la humanidad pasó de ser mayormente analfabeta a mayormente alfabetizada hace aproximadamente un siglo por lo que el conocimiento cultural y las habilidades cognitivas mediadas por el lenguaje escrito las ve como adquisiciones históricamente recientes.

El *homo sapiens* representa cambios evolutivos de 40,000-50,000 años que son muy pocos años en comparación de la larga trayectoria de aproximadamente dos millones de años del homo. Propone que todo este tiempo es suficiente para considerar que el cerebro humano evolucionó y se ha adaptado, por condiciones de sobrevivencia, al mundo moderno. Dado que las influencias externas fueron diversas, las características cognitivas del homo sapiens las considera también heterogéneas. Destaca que el hábitat de la persona analfabeta actual es muy diferente al de siglos atrás ya que ahora comparten condiciones de vida y antecedentes culturales con los lectores que son mayoría. Esta convivencia resulta en una desventaja para la persona analfabeta puesto que su falta de aprendizaje de lectura y de escolarización conlleva a un bajo entrenamiento de algunas de las habilidades cognitivas desarrolladas obviamente por las personas que si aprendieron a leer y asistieron a la escuela.

La aparición de la escritura y su masificación fueron sin duda, dos hitos importantes para la humanidad. Ante estos acontecimientos, Ardila propone que se puede conjeturar que la adquisición de la lectoescritura pudo haber modificado en algo la organización cerebral de la actividad cognitiva; sin embargo, destaca que el cerebro no tiene un área cerebral especializada para el "lenguaje escrito" así como tampoco tiene un área especializada para "el uso de computadoras".

Visión Ontogenética

En sus escritos poco reflexiona sobre este tema. Existe uno, sin embargo (Matute et al., 2012) en el que estudia el analfabetismo en población infantil. En él, los autores dan cuenta de que los efectos de la alfabetización observados en adultos ya se evidencian en niños de 6 a 13 años de edad, al realizar tareas de la ENI (Matute et al., 2007) relacionadas con las habilidades construccionales, memoria verbal y visual tanto en fase de codificación como de evocación diferida, percepción visual y auditiva, lenguaje oral, habilidades espaciales, atención, formación de conceptos y razonamiento, fluidez verbal, fluidez gráfica, habilidades metalingüísticas y cálculo, no así con la percepción táctil. Al detectar, además, un efecto de la edad para las habilidades de cálculo, proponen que el aprendizaje de matemáticas depende de la escuela y del entorno, mientras que la ausencia de este efecto en las tareas relacionadas con habilidades metalingüísticas sugiere que su desarrollo está ligado con el aprendizaje de la lectura. Tal y como se ha propuesto para los adultos analfabetos que estos tienen dificultad para considerar las palabras y pseudopalabras como secuencia de fonemas (Morais et al., 1979) que les impide realizar tareas que requieren de la reflexión de que las palabras son una secuencia de fonemas (Reis y Castro-Caldas, 1997), encuentran que estos niños no pueden segmentar las palabras en sus fonemas constitutivos, contar los fonemas que tiene una palabra, manipular los fonemas para hacer una palabra aunque si pueden discriminar entre dos palabras que difieren por un contraste fonológico mínimo. Además, estos niños también mostraron una ejecución pobre al contar palabras dentro de una oración, lo que sugiere que además de las dificultades en la conciencia fonémica ya descritas, muestran dificultades en la conciencia de palabra; es decir, pensar el lenguaje como cadena de palabras. Queda la duda, sin embargo, si esta habilidad está relacionada con el aprendizaje de la lectura, el entrenamiento provisto por la escuela o ambos factores.

Dado que estos niños son analfabetos por el hecho de no ir a la escuela es imposible disociar el efecto de cada uno de estos dos factores en la ejecución de la Evaluación Neuropsicológica Infantil – ENI. Aun cuando los niños de ambos grupos pertenecen al mismo barrio, no es posible pensar que comporten exactamente las mismas características culturales dado que, por ejemplo, la escolaridad de los padres del grupo de niños lectores es más alta que el del grupo de niños analfabetos. Finalmente proponen que investigaciones realizadas en niños lectores no escolarizados pueden dar información adicional que permita comprender la relación entre literacidad y habilidades cognitivas.

Influencia de la Lecto-Escritura en los Dominios Cognitivos

Si aprender a leer entrena a las personas en habilidades como la memoria verbal y la conciencia fonológica, y aprender a escribir demanda el uso de habilidades grafomotoras y visoespaciales (Ardila, Ostrosky-Solís y Mendoza, 2000), no es una sorpresa que las personas analfabetas obtengan puntuaciones bajas en distintas evaluaciones cognitivas.

En la mayoría de los estudios publicados por Ardila y colaboradores (ver Tabla 1), utilizan como instrumentos de evaluación el Neuropsi (Ostrosky-Solís, Ardila et al., 1997, 1999) y el Examen Breve del Estado Mental (Mini-mental Status Examination [MMSE], Folstein et al., 1975), el estudio realizado con niños utiliza la Evaluación Neuropsicológica Infantil - ENI (Matute et al., 2013) y uno más sobre lateralidad manual utiliza el Cuestionario de lateralidad manual de Bryden (1977).

El Neuropsi es una batería que evalúa brevemente los dominios de orientación (en tiempo, espacio y persona), atención y concentración, memoria verbal y visoespacial en fase de codificación, lenguaje, lectura, escritura, funciones ejecutivas conceptuales, funciones ejecutivas motrices y funciones de evocación (Ostrosky-Solís, Ardila et al., 1997). La ENI es una evaluación neuropsicológica comprensiva para evaluar en niños y adolescentes 18 dominios cognitivos: habilidades construccionales, codificación y recuperación verbal y visual, percepción táctil, visual y auditiva, lenguaje oral, conciencia metalingüística, cálculo, lectura, escritura, habilidades espaciales, atención, formación de conceptos y razonamiento, fluidez verbal y gráfica (Matute et al., 2007). El MMSE surgió como una herramienta para evaluar rápidamente el estado cognitivo de pacientes hospitalarios y posteriormente se convirtió en una herramienta de uso masivo para detectar personas con alteraciones cognitivas (Rosselli et al., 2000). Contiene reactivos de orientación, memoria, atención, dibujo, lectura, escritura, repetición, denominación y seguimiento de instrucciones. Tanto la ENI (Matute et al., 2007) como el Neuropsi (Ostrosky et al., 2004) fueron desarrollados para personas hispanohablantes y el segundo cuenta con normas para personas con escolaridad nula. El MMSE fue originalmente desarrollado en inglés, se ha adaptado al español, pero en poblaciones latinoamericanas ha mostrado tener una baja sensibilidad entre personas con escolaridad mínima o nula (Rosselli et al., 2000; Ostrosky et al., 2000).

Los principales dominios cognitivos que Ardila analiza en personas analfabetas son: lenguaje, habilidades visoespaciales, praxias y habilidades motrices, memoria, orientación, habilidades matemáticas, funciones ejecutivas y estado cognitivo general. A continuación, describiremos los principales hallazgos, organizados por dominio cognitivo.

Tabla 1

Revisión de lasPublicaciones Revisadas

Autores	Año	Tipo	País	Objetivo	Diseño	Instrumento
Ardila, Ardila, Bryden, Ostrosky, Rosselli, y Steenhuis	1989	Artículo	Colombia	Determinar el efecto de la cultura en la prevalencia de zurdería	Contraste de la prevalencia de zurdería entre un grupo de adolescentes tucanos y otro de adolescentes citadinos, hispanohablantes	Cuestionario lateralidad manual (Bryden, 1977)

Autores	Año	Tipo	País	Objetivo	Diseño	Instrumento
Ardila, Rosselli, y Rosas	1989	Artículo	Colombia	Determinar el efecto del analfabetismo en la realización de tareas visuoespaciales y de memoria	Comparación de dos grupos extremos: adultos analfabetas y profesionistas las puntuaciones en el desempeño de tareas habilidades visoespaciales y de memoria	Batería de 16 pruebas
Rosselli, Ardila, y Rosas	1990	Artículo	Colombia	Determinar el efecto del analfabetismo en la realización de tareas de lenguaje y praxias	Comparación de dos grupos extremos: adultos analfabetas y profesionistas las puntuaciones en el desempeño de tareas de lenguaje y praxias	Batería de 15 pruebas
Ostrosky-Solís, Ardila, Rosselli, López-Arango, y Uriel-Mendoza	1998	Artículo	Mexico	Determinar el efecto del analfabetismo y la escolaridad en la realización de pruebas neuropsicológicas	Comparación de personas adultas analfabetas y con baja escolaridad (1-2 y 3-4 años) en los distintos dominios cognitivos del Neuropsi	Neuropsi
Ostrosky-Solís, López-Arango, y Ardila	1999	Artículo	México	Conocer el efecto de la edad y la escolaridad en la realización del *Mini-Mental State Examination* (MMSE) en población adulta, hispanohablante, neurotípica y con demencia	Comparación de adultos con distintas edades (16-50, 51-65, 66-89 años) y distinto nivel educativo (nulo, 1-4 años, 5 a 9 años, 10 ó más años de escolaridad); comparación entre adultos mayores neurotípicos y con demencia.	MMSE
Ostrosky-Solís, Ardila, y Rosselli	1999	Artículo	México	Desarrollar, estandarizar y probar la confiabilidad del Neuropsi (breve) en población latinoamericana hispanohablante	Obtención de datos normativos para 800 participantes agrupados por edad (16-30, 31-50, 51-65, 66-85 años) y nivel educativo (nulo, 1-4 años, 5-9 años, 10-24 años de escolaridad).	Neuropsi

Autores	Año	Tipo	País	Objetivo	Diseño	Instrumento
Rosselli, Ardila, Pradilla, Morillo, Bautista, Rey, y Camacho	2000	Artículo	Colombia	Probar la versión en español del MMSE en una población con alto porcentaje de personas analfabetas	Comparación de grupos de adultos con 0 a 3 años de escolaridad y con 4 o más años de escolaridad, distribuidos por sexo y por edad (50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, más de 75 años).	MMSE
Ardila, Ostrosky-Solís, Rosselli, y Gómez	2000	Artículo	México	Determinar si el efecto de la alfabetización y el nivel educativo en el declive cognitivo varía dependiendo del dominio cognitivo	Comparación de grupos de adultos con distintas edades (16-30, 31-50, 51-65, 66-85 años) y distinto nivel educativo (nulo, 1-4 años, 5 a 9 años, 10 o más años de escolaridad).	Neuropsi
Ardila	2000	Memoria Simposio	-	Demostrar que las pruebas de evaluación cognitivas son sensibles al efecto del nivel educativo	Revisión de la literatura y recopilación de estudios propios sobre la evaluación cognitiva en personas analfabetas	-
Ardila, Ostrosky-Solís, y Mendoza	2000	Artículo	México	Demostrar la utilidad de un método para enseñar a leer y escribir a adultos: *Neuroalfa.*	Comparación de la eficiencia del *Neuroalfa* con la de otros métodos tradicionalmente usados en México: Método Global de Alfabetización (INEA,1994) y Método Express (INEA, 1990).	Neuropsi

Autores	Año	Tipo	País	Objetivo	Diseño	Instrumento
Ostrosky-Solís, López-Arango, y Ardila	2000	Artículo	México	Determinar la sensibilidad y la especificidad del MMSE en población hispanohablante neurotípica y con demencia.	Análisis de las puntaciones obtenidas por 430 personas neurotípicas distribuidas en tres grupos de edad (16-50, 51-65 y 66-89 años) y cuatro niveles educativos (nulo, bajo, medio y alto), y por 80 adultos mayores con y sin demencia.	MMSE
Ostrosky-Solís, Ramírez, y Ardila	2004	Artículo	México	Diferenciar el efecto de la cultura del efecto de la escolaridad	Comparación de personas de comunidades originarias (Maya y Pame) alfabetizadas, con personas no alfabetizadas y personas analfabetas citadinas.	Neuropsi
Ardila, y Rosselli	2007	Capítulo	-	Profundizar en el estudio de la relación entre la cognición y la alfabetización.	Revisión de la literatura enfocada al desempeño de las personas analfabetas en distintos dominios cognitivos; y a la discusión de cómo debería ser la evaluación neuropsicológica con población analfabeta.	-
Ardila, Bertolucci, Braga, Castro-Caldas, Judd, Kosmidis, Matute Nitrini, Ostrosky-Solís, y Rosselli	2010	Revisión	-	Profundizar en el estudio de la relación entre cognición y la alfabetización.	Revisión de la literatura enfocada en aspectos del analfabetismo relevantes para la teoría neurocognitiva y para la práctica neuropsicológica.	-

Autores	Año	Tipo	País	Objetivo	Diseño	Instrumento
Matute, Montiel, Pinto, Rosselli, Ardila, y Zarabozo	2012	Artículo	México	Determinar los efectos del analfabetismo en caracterís-ticas neuropsicológicas del niño de 6 a 13 años.	Comparación de niños analfabetos pareados por edad y sexo con niños analfabetizados en la ejecución de la Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI).	ENI

Lenguaje

Las habilidades lingüísticas son el dominio cognitivo que más se ha asociado con la adquisición de la lecto-escritura. La educación formal parece facilitar el desarrollo del lenguaje como una herramienta simbólica (Ardila et al., 2010). La ejecución en tareas con componentes fonológicos como la discriminación fonológica o la fluidez verbal fonológica, son particularmente difíciles para analfabetas (Rosselli et al., 1990). Tan solo tener 1 ó 2 años de escolaridad marca diferencias significativas con las personas analfabetas en tareas de fluidez fonológica y comprensión de instrucciones (Ostrosky-Solís, López-Arango et al., 1999). Al comparar distintos grupos de escolaridad en todos los dominios del Neuropsi, Ostrosky-Solís et al. (1998) reportan que el desempeño más bajo en los analfabetos fue en la tarea de fluidez verbal fonológica, mientras que la tarea de fluidez semántica (categoría de animales) la realizaron de forma similar a las personas con baja escolaridad.

En la repetición de palabras, las personas analfabetas tienden a desempeñarse a un nivel semejante a las personas con escolaridad baja y alta (Ostrosky-Solís et al., 1998; Ostrosky-Solís, Ardila et al., 1999) sobre todo ante palabras de alta frecuencia (Rosselli et al., 1990).

Al comparar adultos con niveles educativos extremos (analfabetas con padres analfabetas vs profesionistas con padres profesionistas), Rosselli et al (1990) también encontraron diferencias en la denominación de objetos, figuras y partes del cuerpo. En este trabajo observaron que los errores producidos por los analfabetos (parafasias semánticas al denominar figuras) eran semejantes a los reportados en pacientes con daño cerebral.

Al comparar niños analfabetos con escolarizados, Matute et al. (2012) reportan las diferencias de mayor magnitud en la conciencia metalingüística. Los niños analfabetos no pudieron dividir las palabras en fonemas, ni manipular los fonemas para contarlos o mezclarlos en nuevas palabras, y con muchas fallas, pudieron identificar cuántas palabras formaban un enunciado. Su ejecución la interpretan los autores como una dificultad para pensar en el lenguaje como una secuencia de palabras y para concebir las palabras como una secuencia de fonemas. De ahí, los autores concluyen que esta conciencia emerge solo cuando se aprende el lenguaje escrito.

Habilidades Visoespaciales

Aunque considera que las habilidades lingüísticas son las más sensibles al efecto de la alfabetización, Ardila et al. (2010) en sus escritos también refiere diferencias entre personas analfabetas y escolarizadas en la ejecución de tareas visoespaciales, visoconstruccionales y

visoperceptuales; por ejemplo, reportan que un grupo de personas analfabetas mayas obtuvieron puntuaciones más bajas en las tareas de copia y recuerdo diferido de la figura semicompleja que un grupo de participantes escolarizados (1 a 4 años de escolaridad) pertenecientes a esa misma población (Ostrosky-Solís et al., 2004).

No obstante, en este mismo estudio observa que el efecto del analfabetismo se vincula con el efecto de la cultura ya que los grupos de participantes analfabetos de comunidades originarias (Pame y Maya) mostraron puntuaciones más altas en tareas de copia y recuerdo diferido de la figura semicompleja, al compararlos con analfabetas citadinos (no-originarios). Ostrosky et al. (2004) infieren que las demandas culturales y las ocupaciones de estas comunidades, como el trabajo en el campo y la manufactura de canastas, favorecen el desarrollo de sus habilidades visoespaciales.

Asimismo, al contrastar grupos extremos de escolaridad (un grupo de personas analfabetas y otro de profesionistas), Ardila, Rosselli et al. (1989) detectaron un menor desempeño en el primer grupo en tareas visoperceptuales: copia de figuras (cubo, casa y la figura compleja de Rey-Osterrieth), decir la hora (en relojes dibujados sin números), identificación de figuras superpuestas, reconocimiento del mapa de Colombia, dibujo del plano de la habitación de evaluación. Encontraron, además, una interacción entre el nivel educativo y el sexo en tareas como la copia de figuras y decir la hora: los hombres tendieron a reportar puntuaciones más altas que las mujeres y en el grupo de participantes analfabetos. Ardila planea este diseño metodológico (contraste entre un grupo de personas analfabetas y otro de profesionistas) para probar el efecto de la alfabetización en la ejecución de tareas diversas y discute que, hasta ese momento, la neuropsicología, como el estudio de la organización cerebral de la actividad cognitiva, estaba dirigida a personas alfabetizas, urbanas y de entornos homogéneos.

También, en población infantil, Matute et al. (2012) encontraron que el grupo de niños analfabetos obtuvo menores puntuaciones que el de niños escolarizados en las tareas de habilidades espaciales de la ENI (orientación de líneas y trazo de coordinadas). Los autores discuten que estas tareas en particular involucran materiales gráficos, y la falta de experiencia de los niños analfabetas con este tipo de materiales puede sesgar su desempeño.

Praxias y Habilidades Motrices

La práctica de la escritura, como una actividad de motricidad fina, puede tener implicaciones en la eficiencia con la que una persona se desempeña algunas tareas de motricidad (Ardila et al., 2010). Entre los estudios de Ardila y colaboradores sobre praxias y habilidades motrices que reportan bajo desempeño en las personas analfabetas al ser comparado con el de personas escolarizadas, se encuentra el realizado con personas en grupos educativos extremos (Rosselli et al., 1990); en él señalan menores puntuaciones en el grupo de personas analfabetas en las praxias bucofacial e ideomotora, movimientos alternados de los dedos índices y medio, imitación de movimientos con la mano opuesta y movimientos coordinados con ambas manos. Los errores en los profesionistas eran prácticamente nulos y los autores los asociaron con la práctica de la escritura que ejercita la coordinación de movimientos finos. Las personas analfabetas realizaban los movimientos de forma parcial y en ocasiones tendían a reemplazarlos por verbalizaciones, fenómenos esperados para niños pero que para adultos tienden a considerarse como apraxias.

El menor desempeño de las personas analfabetas también es evidente cuando éste se contrasta con un grupo de 5-9 años de escolaridad (Ostrosky-Solís, Ardila et al., 1999) al realizar tareas de movimientos alternos y reacciones opuestas de las manos, a la vez que estas diferencias en las tareas relacionadas con las habilidades motrices son las más pequeñas cuando se analizan en el contexto de todas las tareas del Neuropsi y al comparar un grupo de personas analfabetas y otro de aquellas con baja escolaridad (3-4 años) (Ostrosky-Solís et al., 1998).

Memoria

En general, en los trabajos de Ardila se reporta que las personas analfabetas, en comparación con las personas escolarizadas, muestran un desempeño menos eficiente en las pruebas de memoria verbal de codificación y recuperación de lista de palabras, así como en el dibujo por evocación de la figura compleja (Ardila, Rosselli et al., 1989; Ostrosky-Solís et al., 2004). Esta misma tendencia la refieren al contrastar la ejecución de un grupo de niños analfabetas y otro de niños escolarizados en tareas de aprendizaje y recuperación de palabras, de una historia, o de figuras geométricas (Matute et al., 2012). Estos hallazgos reflejan un efecto de la alfabetización tanto en la memoria verbal como en la visoespacial. No obstante, en tareas de recuperación por reconocimiento, Ostrosky-Solís et al. (1998) y Ostrosky-Solís, Ardila et al. (1999) no encontraron diferencias entre un grupo de adultos analfabetas y otro de escolarizados. Ardila, Ostrosky-Solís, Rosselli et al. (2000) discuten que el aprendizaje de la lecto-escritura no afecta directamente las habilidades de memoria, sino que refuerza habilidades metacognitivas como el uso de estrategias o la organización de secuencias, que dan ventaja a las personas alfabetizadas (escolarizadas) en tareas de memoria.

Orientación

En tareas relacionadas con la orientación en persona, las personas analfabetas han mostrado un desempeño similar al de personas escolarizadas en diferentes estudios en los que colabora Ardila (Ostrosky-Solís et al., 1998, 2004; Ostrosky-Solís, Ardila et al., 1999). Con relación a la orientación en tiempo y en lugar, los hallazgos son contradictorios, mientras que Ostrosky-Solís, Ardila et al. (1999) observaron que un grupo de personas analfabetas reportaban menores puntuaciones que tres grupos de personas escolarizadas (grupos de 1-4, 5-9, 10 o más años de escolaridad); Ostrosky-Solís et al. (1998) no encuentran diferencias entre personas analfabetas y personas con baja escolaridad (1-2, 3-4 años de escolaridad); Ostrosky-Solís et al. (2004) tampoco reportan diferencias entre un grupo de personas analfabetas y otro con 1 a 4 años de escolarización, con un origen cultural (maya) en común; los autores discuten que un posible efecto del contexto y las prácticas culturales podría explicar la ausencia de diferencia en este último estudio.

Habilidades Matemáticas

Si bien, los trabajos de Ardila no reportan hallazgos sobre el procesamiento matemático en personas analfabetas adultas, en su estudio realizado con niños, Matute et al. (2012) observaron que un grupo de niños analfabetos obtuvieron puntuaciones más altas en tareas de conteo y puntuaciones más bajas en tareas de manejo numérico y problemas de cálculo, que el grupo de niños escolarizados.

Funciones Ejecutivas

En las tareas de semejanzas y secuenciación que requieren de conceptualización, las personas analfabetas obtienen puntuaciones considerablemente más bajas que las personas escolarizadas (Ostrosky-Solís, Ardila et al., 1999). Dado que la tarea de secuenciación implica el trazo gráfico de una secuencia de figuras dibujadas en una hoja de papel, esta tarea podría no solo reflejar un componente de abstracción relacionado con el funcionamiento ejecutivo, sino también la práctica en la escritura y el dibujo; en este contexto, estos últimos podrían ser un factor confusor de los resultados observados en personas analfabetas (Ostrosky-Solís et al., 1998).

Respecto a estas mismas funciones, Ostrosky-Solís et al. (2004) no encontraron efectos del aprendizaje de la lecto-escritura al comparar personas de origen maya, un grupo de personas analfabetas y otro de escolarizadas (1 a 4 años de escolaridad) en la tarea de semejanzas, fluidez semántica, movimientos alternos de las manos y reacciones opuestas. Los autores discuten que también en estas habilidades, el efecto de la alfabetización puede traslaparse con el efecto del contexto.

Estado Cognitivo General

La evaluación del estado mental o cognitivo general, mediante el MMSE, en población general tiene un punto de corte de 23 o 24 puntos de una calificación máxima de 30 puntos. Para personas analfabetas, el puntaje promedio oscila entre los 19 y los 24 puntos (Ostrosky-Solís et al., 2000; Rosselli et al. 2000) traslapándose con el rango para alteraciones cognitivas severas, de ahí que, Rosselli et al. (2000) encuentran que este instrumento tiene baja sensibilidad y especificidad para personas con escolaridad nula o mínima, en población colombiana, y en población mexicana (Ostrosky-Solís et al., 2000), de ahí que existe la posibilidad de que las puntuaciones obtenidas con personas analfabetas conlleven a mayor frecuencia de falsos positivos. Estos resultados ponen en duda la utilidad diagnóstica de este instrumento para personas con escolaridad baja o nula (Ostrosky-Solís et al., 2000).

En conclusión, los estudios realizados por Ardila y colaboradores muestran claramente el efecto de la adquisición de la lecto-escritura en distintos dominios cognitivos, al contrastarse con personas escolarizadas; no obstante, la magnitud de dicho efecto varía de un dominio a otro. Tan solo tener uno o dos años de educación muestra diferencias estadísticamente significativas entre grupos de personas analfabetas y escolarizadas en pruebas de comprensión del lenguaje, fluidez verbal fonémica y habilidades conceptuales (Ostrosky-Solís et al., 1998), mientras que en otros dominios solo se observaron diferencias al comparar entre personas analfabetas con profesionistas. El conteo y la orientación en persona parecen no ser afectadas por la alfabetización.

Literacidad y Evaluación Neuropsicológica

En 1989, Ardila y colaboradores inician la introducción de su artículo *Neuropsychological assessment in illiterates: Visuspatial and memory abilities* señalando que “un problema central en la evaluación neuropsicológica es distinguir entre los efectos del daño cerebral y la influencia de los antecedentes socioculturales”.

De hecho, uno de los aspectos de mayor interés para Ardila es el análisis de la influencia de la escolaridad/literacidad en las pruebas neuropsicológicas no solo desde el punto de vista

práctico sino para el diseño de estas pruebas y la interpretación de los resultados (Ardila et al., 1989). Ardila especifica que una tarea fundamental del neuropsicólogo es tomar en cuenta la variabilidad cultural y educativa de la población con la que se trabaja tanto para el diseño como para la administración de las pruebas neuropsicológicas. Critica que en general suponemos que las tareas incluidas en la evaluación neuropsicológica tienen como objetivo habilidades cognitivas universales, innatas, más que habilidades altamente entrenadas y limitadas a grupos muy específicos de habilidades cognitivas (Ardila, 1990). En particular destaca que el desempeño en una evaluación neuropsicológica está muy sesgado por el entrenamiento en las habilidades cognitivas objetivo de las pruebas. Así, las personas con muchos años de entrenamiento en una habilidad cognitiva en particular superan a aquellas sin este entrenamiento formal. Propone la habilidad para reconocer fotografías en negativo como un buen ejemplo de las habilidades perceptuales que no son usuales en personas alfabetizadas, pero que son entrenables a través de la experiencia; y que no hay duda de que a ningún neuropsicólogo se le ocurriría considerar esta tarea como parte de una batería neuropsicológica o diagnostique agnosia visual en un paciente que sea incapaz de reconocer fotografías en negativo. Dado lo anterior sugiere que el neuropsicólogo debe considerar que, si un paciente no tiene experiencia para realizar un tipo de tarea en particular, sería sesgado (y conceptualmente equivocado) tratar de medir la integridad cerebral con tal tarea. Por lo tanto, considera que el neuropsicólogo debe asumir que el paciente con experiencia limitada en una tarea en particular tendrá de igual forma, habilidades limitadas para realizarla. Ardila ve a la neuropsicología actual como de la persona lectora, urbana, y con antecedentes culturales homogéneos, una situación que está lejos de ser real.

Ardila (Ardila y Rosselli, 2007) manifiesta su desacuerdo a la tendencia que hubo hacia finales del siglo XX a creer que la persona analfabeta presenta un daño cognitivo de por vida (ver, por ejemplo, Katzman, 1993) ya que parece estar basada en la consideración de que lo "normal" es ser escolarizado cuando en ciertas regiones del mundo no es así.

Ardila (1990), Ardila, Rosselli et al. (1989) y Ardila, Ostrsoky-Solís, Rosselli et al. (2000) encuentran que por una parte, la diferencia en el desempeño de pruebas neuropsicológicas entre ser analfabeto y contar con tres años de educación es altamente significativa lo que interpreta como reflejo del efecto de la escolarización y por la otra, que en las personas analfabetas, las puntuaciones más altas corresponden con frecuencia no al grupo de más jóvenes (16-30 años) pero al grupo intermedio (31-50 años) lo que sugiere que refleja un desarrollo cognitivo más lento.

Por Qué las Personas Analfabetas Obtienen Puntuaciones más Bajas Cuando son Sometidos a una Evaluación Neuropsicológica

Ardila (2000) considera que las muy bajas puntuaciones obtenidas por los analfabetos en las pruebas neuropsicológicas pueden particularmente deberse a las diferencias en las oportunidades de aprendizaje de esas habilidades que el evaluador considera más relevantes, aunque, no sean realmente habilidades relevantes para la supervivencia de los analfabetos. También pueden deberse al hecho de que los analfabetos no están acostumbrados a ser evaluados; tema que discutiremos en el siguiente apartado.

Las pruebas frecuentemente incluyen materiales y actividades sin sentido (Ardila, 2000). Da el ejemplo de que, al copiar una figura sin sentido, una persona con baja escolarización puede tratar de darle sentido. Ardila especula que las personas analfabetas tienen un pensamiento

concreto por lo que arguye que ellas consideran que lo que inexistente (una figura sinsentido) no se puede representar.

Además, Ardila interpreta que la baja ejecución de las personas analfabetas en las pruebas neuropsicológicas sugiere que las habilidades cognitivas medidas a través de ellas están significativamente asociadas con la escolaridad (Rosselli y Ardila, 1993) y el grado de literacidad (Ostrosky-Solís et al., 1998). Esta situación lo lleva a proponer que es un error asumir que la inhabilidad para realizar tareas cognitivas simples – como las incorporadas en las baterías neuropsicológicas - necesariamente significa una función cerebral anormal.

En esta situación, señala que las personas analfabetas, en comparación con los profesionistas, aparecen como extremadamente "deprivados" en el desarrollo de algunas habilidades cognitivas, pero que, en realidad, el grupo de lectores está sobreentrenado en algunas habilidades cognitivas en comparación con su muestra de personas analfabetas. Lo que Ardila busca enfatizar es que las habilidades cognitivas no son habilidades "naturales" como usualmente tendemos a considerar. Por el contrario, representan habilidades altamente entrenadas, resultantes de muchos años de aprendizaje. Así, si son dos medios diferentes los de las personas analfabetas y los profesionistas, es hasta cierto punto obvio que los segundos, con muchos años de entrenamiento cognitivo en alguna habilidad cognitiva en particular, muestren un mayor desempeño que aquellas sin este entrenamiento. Ardila invita a que el fundamento básico en la evaluación neuropsicológica sea considerar las diferencias educativas o de aprendizaje para no atribuir el bajo desempeño sólo a anormalidades o a patologías cerebrales. Justo, en pruebas no diseñadas para ser administradas a personas analfabetas o con baja escolaridad se corre un mayor riesgo de falsos positivos; por ejemplo, en su estudio (Ostrosky-Solís et al., 2000) sobre el MMSE, encuentra que entre las personas mayores de 50 años, las posibilidades de ser remitido al neurólogo (u obtener una puntuación por debajo del punto de corte en el MMSE) son mayores si la persona tiene una escolaridad menor o igual a tres años y que el grupo de personas analfabetas obtiene una puntuación media de 17, que corresponde a 10 puntos por debajo del grupo de personas con 10 y más años de escolaridad. La sensibilidad y la especificidad de esta prueba resultó también menor en el grupo de personas analfabetas en comparación con tres grupos de escolaridad.

Ardila, Ostrosky-Solís, Rosselli et al., (2000) encuentran que el analfabetismo tiene un efecto negativo principalmente en las tareas relacionadas con la memoria operativa (medida con la prueba de Dígitos inversos), abstracción verbal (Semejanzas) y Cálculo.

Concluye que las personas analfabetas se encuentran en desventaja cuando realizan pruebas neuropsicológicas, pero se desempeñan de manera típica cuando ante "pruebas funcionales de inteligencia". Dado lo anterior, puede ser que se llegue a diagnosticar demencia en adultos analfabetos (Ardila y Rosselli, 2007). De igual forma resalta que si bien las personas analfabetas obtengan puntuaciones más bajas en la prueba de Fluidez verbal semántica-animales es probable que obtengan puntuaciones más altas que un grupo de alta escolaridad en tareas de Fluidez verbal cuando la categoría semántica es elementos del campo o artesanía) (Ardila y Roselli, 2007).

La Situación de Evaluación

Ardila realiza la observación de que es particularmente importante tener en mente que la situación de evaluación es completamente inusual para las personas analfabetas; ellas no están

acostumbradas a ser evaluadas, por lo que no han aprendido cómo comportarse en una situación de evaluación, y es poco probable que hayan estado en situaciones semejantes.

Considera que la evaluación en ella misma representa una situación sin sentido por lo que ésta puede resultarles sorpresiva y absurda. Como ya lo expresamos, para Ardila la persona analfabeta posee un pensamiento concreto por lo que busca dar sentido las tareas "sin sentido"; tampoco comprenden el propósito de preguntas aparentemente sin sentido y absurdas tales como ¿muéstreme cómo sopla? De acuerdo con su experiencia, observa que se muestran sorprendidas e incómodas, mientras que personas con nivel educativo alto están más familiarizadas con las situaciones de evaluación ya que éstas representan situaciones en las que han estado con frecuencia. En su artículo *Age-Related Cognitive Decline During Normal Aging: The Complex Effect of Educa*tion (Ardila, Ostrosky-Solís, Rosselli et al., 2000) refiere que la falta de familiaridad con las situaciones de evaluación representa una variable confusora cuando se evalúa a personas con bajo nivel educativo.

Propuesta para la evaluación de personas analfabetas

Después de su reflexión crítica sobre la evaluación de las personas analfabetas, da un paso más y emite una propuesta para evaluar a personas analfabetas en la que incluye 5 premisas básicas (Ardila, 1990):

1. Desarrollar normas para personas con bajo nivel educativo.
2. Los objetos familiares de su entorno serían los mejores estímulos para utilizar como material de evaluación.
3. Los movimientos significativos realizados en la vida diaria, como sería la manipulación de herramientas, podrían evaluar las habilidades práxicas aún mejor que el uso de movimientos sin significado.
4. Incluir escalas funcionales; por ejemplo, para evaluar las habilidades de cálculo utilizar dinero real con problemas de la vida cotidiana resulta una tarea más pertinente que la de sumar (o restar) números abstractos o resolver problemas aritméticos irreales.
5. Considerar variables intervinientes; es decir, factores asociados al analfabetismo; por ejemplo, pobreza, bajo nivel socioeconómico, la mayor prevalencia de trastornos ligados al sistema nervioso, así como la menor estimulación en el hogar (cuantitativa y cualitativa) que reciben las personas con bajo nivel socioeconómico.

La influencia de la escolaridad

Resultados actuales apoyan el significado de la escolaridad en la ejecución de pruebas neuropsicológicas por lo que resalta que la escolaridad representa una variable notablemente más significativa que la edad. De hecho, otorga a la escolaridad una primacía sobre la literacidad en el efecto en la evaluación neuropsicológica, la cual queda patente en su afirmación:

"las bajas puntuaciones obtenidas por las personas analfabetas al realizar pruebas neuropsicológicas pueden deberse de manera parcial a las diferencias en las oportunidades de aprendizaje de esas habilidades que el evaluador considera más relevantes, aunque, de manera evidente, no son realmente relevantes para la supervivencia de la persona analfabeta" (Ardila, 2000).

Ardila, orientó su pensamiento sobre el analfabetismo hacia la falta de escolaridad, afirmando que la diferencia crucial entre las personas analfabetas y lectoras es obviamente la escolaridad por lo que infiere que es relevante preguntarse cuál es el papel de la escuela en la "amplificación" cognitiva.

Varios de sus estudios muestran una fuerte asociación entre el nivel educativo y las puntuaciones obtenidas en diversas pruebas neuropsicológicas colocando al grupo de analfabetos en el extremo inferior; es decir sin años de escolaridad (i.e., Ardila, Ostrosky-Solís, Rosselli et al., 2000; Ardila et al., 1994; Ostrosky-Solís et al., 1998; Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli, 1999). En su artículo *Learning to read is much more than learning to read: A neuropsychological based learning to read method* (Aprender a leer es mucho más que aprender a leer: un método de lectura con base neuropsicológica; Ardila, Ostrosky-Solís y Mendoza, 2000), encuentran que el nivel educativo explica más que la edad, la varianza obtenida en las pruebas del Neuropsi Atención y Memoria.

Algunas pruebas de esta batería son más sensibles que otras al efecto de la escolaridad; entre ellas destacan Fluidez verbal fonológica, Comprensión del lenguaje, Copia de la figura compleja y Secuencias, mientras que otras no son sensibles al efecto de la alfabetización: Denominación, Orientación en espacio, tiempo y persona, así como Memoria verbal.

En resumen, considera que si las tareas que usualmente se incluyen en las pruebas psicológicas y neuropsicológicas están influenciada por las actividades escolares, entonces la personas que van a la escuela están más estimuladas en esas tareas y por lo tanto no sorprende encontrar que las puntuaciones más altas correspondan a las personas escolarizadas.

El efecto del nivel socioeconómico bajo sobre la cognición

Analfabetismo y bajo nivel socioeconómico van de la mano por lo que Ardila considera que este tiene un efecto nocivo en aquel, ya que

"desarrollarse en un ambiente social empobrecido conlleva a una insuficiente estimulación que a su vez altera el desarrollo del sistema nervioso central. De hecho, diversas patologías de sistema nervioso, por ejemplo, la epilepsia, son más frecuentes en países de bajo nivel socioeconómico en comparación con los países industrializados" (Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli,1999).

Así, el bajo desempeño en las evaluaciones de este tipo también puede estar asociado a que las personas analfabetas presentan un bajo SES y este se asocia con una baja estimulación en casa sea de manera cualitativa o cuantitativa.

Neuropsicología trans-cultural

Ardila es un pilar relevante de la neuropsicología transcultural. Ésta, de acuerdo con Uzzell et al., (2007) incluye un conjunto de componentes fundamentales comenzando por la etnicidad, el lenguaje, aculturación, asimilación (cuando se desplaza de una cultura a otra), la neuroevaluación y la neurorehabilitación (principales funciones de la neuropsicología), las cuales están separadas por las influencias y creencias de la familia debido a que estas dos ejercen, en cualquier cultura una fuerza en el proceso de la neuropsicología trans-cultural, de ahí que Ardila postula diferencias culturales en el manejo de la memoria, estilos cognitivos, percepción, etc., a lo que llama "habilidades cognitivas dependientes específicamente de la cultura". Las personas aprenden dentro de su cultura y este aprendizaje puede resultar diferente con relación al sexo de la persona; (Ej.: reconocimiento de un mapa o dibujo de un plano del cuarto).

Ardila postula que independiente de la cultura propia del país de residencia, existe una cultura de la escuela que trasciende las fronteras entre países. Para él, la escuela tiene objetivos universales que afectan la cognición de la persona. La comparación entre personas con diferentes niveles educativos y por ende diferentes historias de aprendizaje puede "*dar luz a nuestra comprensión del cerebro humano y sus relaciones normales o anormales con el comportamiento*" (Ardila, Rosselli et al., 1989).

Método de enseñanza de la lectura para adultos

Junto con Feggy Ostrosky (Ardila, Ostrosky-Solís y Mendoza, 2000), Ardila desarrolló el método de enseñanza de la lectura para adultos NEUROALFA (Tabla 2) en el que se consideraron de manera directa lo que llamaron "habilidades fundamentales" y "actitudes".

Probaron su eficacia de dos formas, la primera fue hacer una evaluación neuropsicológica pre y post entrenamiento; la segunda contrastar los resultados obtenidos en la evaluación de la lectura contra dos métodos más "método Express" y el NEEBA (método global de alfabetización con el Nuevo Enfoque para la Educación Básica de los Adultos). Las pruebas de lectura que utilizaron para este último contraste fueron a) lectura de seis textos utilizados en la escuela primaria ordenados por grado de dificultad. Se consideraron la velocidad y comprensión lectoras (Ostrosky-Solís, 1990); b) lectura de 25 palabras con diferente grado de dificultad. Se registró el tiempo de lectura.

Tabla 2

Estructura, Objetivos y Metas del Método Neuroalfa

Estructura del método **Neuroalfa**	
Parte I	
Objetivo	Meta. Que el alumno:
1. Destacar la importancia de la lectura.	alcance la motivación necesaria para entusiasmarse a aprender a leer
2. Reconocer letras.	identifique las letras de su propio nombre, combine estas letras para formar otras palabras
3. Leer y escribir letras Iniciar con el nombre de los familiares del estudiante.	lea y escriba palabras.
4. Leer y escribir el nombre de todos los familiares.	coloque estos nombres en oraciones para que las lea y memorice.
5. Reconocer y utilizar las letras de los nombres de los familiares.	identifique la orientación espacial de las letras y la distribución de las palabras en el texto.

Continuación	
	Llegue a hacer una historia acerca de la familia
6. Leer acerca de las actividades del hogar	produzca y lea textos acerca de actividades del hogar
7. Identificación de las letras del alfabeto	lea y escriba todo el alfabeto
Parte II	
Aplicación de todo lo aprendido para leer y escribir textos	esté activamente involucrado en la lectura y escritura de mensajes, cartas, recetas, cartilla de vacunación. Lea y comente el periódico

Si bien este método no tuvo la trascendencia esperada, se rescata de él que mimetiza de cierta manera una de las propuestas de Freire (1970) de brindar oportunidades de aprendizaje asequibles y relevantes, así como construir el aprendizaje a partir de los conocimientos previos, familiares y cercanos (ej.: la lectura del propio nombre, de sus familiares y actividades del hogar). De hecho, la escritura y lectura de propio nombre es un paso inicial frecuente en el aprendizaje lector y escritor de los niños. La velocidad de lectura que alcanzó el grupo en el que se utilizó Neuroalfa después de cerca de 40 Hrs más ejercicios, fue semejante a la que muestran los niños de los dos primeros años de educación primaria.

Con relación al impacto de esta técnica de aprendizaje en la evaluación neuropsicológica, las correlaciones entre las puntuaciones del Neuropsi y la habilidad lectora fueron altas en varios subtests, lo que sugiere que aprender a leer refuerza aquellas habilidades requeridas para obtener una alta ejecución en las pruebas neuropsicológicas. Es de llamar la atención que aun cuando el nivel de lectura es inicial, éste tuvo efecto en el desempeño de las tareas del *Neuropsi atención y memoria,* especialmente en las que se trabajaron durante el proceso de alfabetización. Enfatizaron que sus métodos están dirigidos a la enseñanza de la lectura, pero no de la escritura. Sus resultados muestran un efecto palpable en el desarrollo de habilidades vinculadas con su método de enseñanza tales como las habilidades visoconstruccionales (Copia de una figura semi-compleja); Fluidez verbal fonológica, Semejanzas, y comprensión del lenguaje, así como con otras que no se trabajaron durante el entrenamiento: Orientación en tiempo, cálculo, y secuencias.

Conclusiones

Ardila dedicó buena parte de su vida académica a escribir sobre el reflejo de la cultura en la cognición por lo que no solo encontramos varios escritos al respecto, sino que también, numerosos temas atendidos. Sin duda uno de los temas tratados con mayor profusión es el relacionado con la evaluación neuropsicológica de personas analfabetas o con baja escolaridad. En el queda patente su preocupación de la presencia de falsos positivos ya que los problemas

neuropsicológicos derivados, por ejemplo, del declive cognitivo pueden resultar sobre diagnosticados en personas analfabetas o con baja escolaridad al no tomar en cuenta la cultura para el diseño de las pruebas neuropsicológicas y al no estar éstas estandarizadas en la población objetivo. De hecho, destacamos, a partir de las 15 publicaciones analizadas en este escrito, que para fines clínicos es hasta principios de los años noventa, que se introduce el primer instrumento para la evaluación neuropsicológica estandarizado en personas con escolaridad nula, el Neuropsi (Ostrosky-Solís et al., 1997), que cuenta con normas para población hispanohablante analfabeta o de baja escolaridad. Dentro de este tema, llama la atención que Ardila atendió un gran número de dominios cognitivos.

Siempre en la realización de este tipo de análisis bibliográficos en el que se sistematiza los hallazgos referenciados, se detectan faltantes. Quizás el que mayor incógnita deja es la falta de sistematización para medir el nivel de lectura en los grupos de personas escolarizadas para que el contraste entre personas analfabetas se diera con personas con diferentes niveles de lectura y no con diferentes niveles de escolaridad. Otro punto que merecía mayor atención es la reflexión con argumentos sobre que significa ser persona analfabeta desde la cognición. Finalmente, en los escritos analizados se desprende la dificultad de Ardila de despejar la literacidad de la escolaridad.

Esta búsqueda sistematizada nos permitió apreciar (y abordar de manera tangencial) la diversidad de resultados relacionados con la variación en el número de años escolares cursados. Sin duda, el efecto de la escolaridad sobre la cognición es un tema central en el trabajo de Ardila. Una revisión sistemática sobre este tema daría más luz a su trabajo.

Referencias

Ardila, A. (1990). Neuropsychology in Latin America. *Clinical Neuropsychologist, 4*(2), 121–132. https://doi.org/10.1080/13854049008401505

Ardila, A. (2000). Evaluación cognoscitiva en analfabetos. *Revista de Neurologia*, *30*(5), 465–468. https://doi.org/10.33588/rn.3005.99638

Ardila, A., Ardila, O., Bryden, M. P., Ostrosky, F., Rosselli, M., y Steenhuis, R. (1989). Effects of cultural background and education on handedness. *Neuropsychologia*, *27*(6), 893–897. https://doi.org/10.1016/0028-3932(89)90013-4

Ardila, A., Bertolucci, P. H., Braga, L. W., Castro-Caldas, A., Judd, T., Kosmidis, M. H., Matute, E., Nitrini, R., Ostrosky-Solis, F., & Rosselli, M. (2010). Illiteracy: The neuropsychology of cognition without reading. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *25*(8), 689–712. https://doi.org/10.1093/arclin/acq079

Ardila, A., Ostrosky-Solis, F., y Mendoza, V. U. (2000). Learning to read is much more than learning to read: A neuropsychologically based reading program. *Journal of the International Neuropsychological Society, 6*(7), 789–801. https://doi.org/10.1017/s1355617700677068

Ardila, A., Ostrosky-Solis, F., Rosselli, M., y Gómez, C. (2000). Age-related cognitive decline during normal aging: The complex effect of education. *Archives of clinical Neuropsychology, 15*(6), 495–513. https://doi.org/10.1016/S0887-6177(99)00040-2

Ardila, A., y Rosselli, M. (2007). Illiterates and cognition: The impact of education. En B. P. Uzzell, M. Ponton, y A. Ardila (Eds.), *International handbook of cross-cultural neuropsychology* (1a ed., Cap. 10, pp. 181-198). Psychology Press. https://doi.org/10.4324/9780203936290

Ardila, A., Rosselli, M., y Puente, A. E. (1994). *Neuropsychological evaluation of the Spanish speaker*. Springer Science & Business Media. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1453-8

Ardila, A., Rosselli, M., y Rosas, P. (1989). Neuropsychological assessment in illiterates: Visuospatial and memory abilities. *Brain and Cognition, 11*(2), 147–166. https://doi.org/10.1016/0278-2626(89)90015-8

Berry, J. W., y Bennett, J. A. (1989). Syllabic literacy and cognitive performance among the Cree. *International Journal of Psychology, 24*(1-5), 429-450. https://doi.org/10.1080/00207594.1989.10600057

Bryden, M. P. (1977). Measuring handedness with questionnaires. *Neuropsychologia, 15*(4-5), 617–624. https://doi.org/10.1016/0028-3932(77)90067-7

Cameron R. F., Currier, R. D., y Haerer, A. F. (1973). Aphasia and literacy. *British Journal of Disorders of Communication, 6*(2), 161-163. https://doi.org/10.3109/13682827109011543

Critchley, M. D. (1956). Premorbid literacy and the pattern of subsequent aphasia. *Proceedings of the Royal Society of Medicine, 49*, 335-336. https://doi.org/10.1177/003591575604900607

Currier, R. D., Haerer, A. F., y Farmer, L. J. (1976). Brain specialization for language: Not dependent of literacy. *Archives of neurology, 33*(9), 662. https://doi.org/10.1001/archneur.1976.00500090068015

Damasio, A. R., Castro-Caldas, A., Grosso, J. T., y Ferro, J. M. (1976). Brain specialization for language does not depend on literacy. *Archives of Neurology, 33*(4), 300–301. https://doi.org/10.1001/archneur.1976.00500040084015

Damasio, H., Damasio, A. R., Castro-Caldas, A., y Hamsher, K. D. S. (1979). Reversal of ear advantage for phonetically similar words in illiterates. Journal of Clinical Neuropsychology, 1(4), 331-338. https://doi.org/10.1080/01688637908401107

De Clerk, M. (1976). *Le séminaire opérationnel: Méthode Novatrice de Formation pour le Développement*. UNESCO. https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000133939

De Reuck, A.V.S., y O'Connor, M. (Eds.). (1964). *Disorders of language. Ciba Foundation Symposium* (p. 259). J.& A. Churchill, Ltd.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., y McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research, 12*(3), 189–198. https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6

Freire, P. (1970). The adult literacy process as cultural action for freedom. *Harvard Educational Review, 40*, 205-225.

Goldblum, M. C., y Matute de Duran, E. (1986). Are illiterate people deep dislexics? *Journal of Neurolinguistics, 2*(1), 103-114. https://doi.org/10.1016/S0911-6044(86)80006-9

Gorlitzer Von Mundy, V. (1957). Zur frage del paaring veranlagten sprachzentren [Los centros de idiomas están predispuestos a la cuestión del apareamiento]. *Der Nervenarzt, 28*, 212-216.

Gorlitzer Von Mundy, V. (1959). Ein 94 jähriger mit einem deutschen Sprachzentrum und mit wahrscheinlich 2 slowenischen Sprachzentren [Una persona de 94 años con un centro de lengua alemana y probablemente dos centros de lengua eslovena]. *Wiener Medizinische Wochenschrtft, 109*, 358.

Katzman, R. (1993). Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology, 43*(1), 13–20. https://doi.org/10.1212/wnl.43.1_part_1.13

Lecours, A. R., Mehler, J., Parente, M. A., Beltrami, M. C., De Tolipan, L. C., Cary, L., Castro, M. J., Carrono, V., Chagastelles, L., Dehaut, F., Delgado, R., Evangelista, A., Fajgenbaum, S., Fontoura, C., De Fraga Karmann, D., Gurd, J., Torne, C. H., Jakubovicz, R., Kac, R., . . . Teixeira, M. (1988). Illiteracy and brain damage: III. A contribution to the study of speech and language disorders in illiterates with unilateral brain damage (initial testing). *Neuropsychologia, 26*(4), 575–589. https://doi.org/10.1016/0028-3932(88)90114-5

Lecours, A. R., Mehler, J., Parente, M. A., Caldeira, A., Cary, L., Castro, M. J., Dehaut, F., Delgado, R., Gurd, J., y de Fraga Karmann, D. (1987). Illiteracy and brain damage--1. Aphasia testing in culturally contrasted populations (control subjects). *Neuropsychologia, 25*(1B), 231–245. https://doi.org/10.1016/0028-3932(87)90134-5

Luria, A. R. (1976). *Cognitive development: Its cultural and social foundations.* (Trans M. Lopez-Morillas y L. Solotaroff). Harvard University Press.

Matute, E. (1986). Aphasia in illiterates. *Journal of Neurolinguistics*, *2*(1), 115-130.

Matute, E. (2002). *Alfabetización y desarrollo: Tres perspectivas para su estudio.* Universidad de Guadalajara.

Matute, E. (2022). Alfredo Ardila, más profundo que superficial; la alexia en hispanohablantes difícilmente es profunda. En N. Ocampo-Barba (Ed.), *Alfredo Ardila: Neuropsicología*

desde y hacia Latinoamérica (pp. 341-402). Instituto de Neurociencias Comportamentales, Facultad de Humanidades, U.A.G.R.M.

Matute, E., Leal, F., Zarabozo, D., Robles, A., y Cedillo, C. (2000). Does literacy have an effect on stick construction tasks? *Journal of the International Neuropsychological Society, 6*(6), 668–672. https://doi.org/10.1017/s1355617700666043

Matute, E., Montiel, T., Pinto, N., Rosselli, M., Ardila, A., y Zarabozo, D. (2012). Comparing cognitive performance in illiterate and literate children. *International Review of Education, 58*(1), 109–127. https://doi.org/10.1007/s11159-012-9273-9

Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A., y Ostrosky, F. (2007). *Evaluación Neuropsicológica Infantil ENI*. Manual Moderno

Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A., y Ostrosky, F. (2013). *Evaluación Neuropsicológica Infantil ENI-2*. Manual Moderno.

Morais, J., Cary, L., Alegria, J., y Bertelson, P. (1979). Does awareness of speech as a sequence of phones arise spontaneously? *Cognition, 7*(4), 323–331. https://doi.org/10.1016/0010-0277(79)90020-9

Olson, D., y Torrance, N. (1995). *Cultura escrita y oralidad*. Gedisa.

Ostrosky-Solís, F. (1990). Características de la lectura y tipos de lectores en una población escolar mexicana. En F. Ostrosky-Solís y A. Ardila (Eds.), *El lenguaje oral y escrito: Investigación en Latinoamérica.* (pp. 137-154). Editorial Trillas.

Ostrosky-Solís, F., Ardila, A., y Rosselli, M. (1997). NEUROPSI: Una batería neuropsicológica breve. México, Laboratorios Bayer.

Ostrosky-Solís, F., Ardila, A., y Rosselli, M. (1999). NEUROPSI: A brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Journal of the International Neuropsychological Society, 5*(5), 413–433. https://doi.org/10.1017/s1355617799555045

Ostrosky-Solis, F., Ardila, A., Rosselli, M., Lopez-Arango, G., y Uriel-Mendoza, V. (1998). Neuropsychological test performance in illiterate subjects. *Archives of Clinical Neuropsychology, 13*(7), 645–660. https://doi.org/10.1093/arclin/13.7.645

Ostrosky-Solís, F., López-Arango, G., y Ardila, A. (1999). Influencias de la edad y la escolaridad en el examen breve del estado mental (Mini-Mental State Examination) en una población hispano-hablante. *Salud Mental, 22*, 20–26.

Ostrosky-Solis, F., Lopez-Arango, G., y Ardila, A. (2000). Sensitivity and specificity of the mini-mental state examination in a Spanish-speaking population. *Applied Neuropsychology, 7*(1), 25–31. https://doi.org/10.1207/S15324826AN0701_4

Ostrosky-Solís, F., Ramirez, M., y Ardila, A. (2004). Effects of culture and education on neuropsychological testing: A preliminary study with indigenous and nonindigenous population. *Applied Neuropsychology, 11*(4), 186–193. https://doi.org/10.1207/s15324826an1104_3

Reis, A., y Castro-Caldas, A. (1997). Illiteracy: A cause for biased cognitive development. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3(5), 444–450. https://doi.org/10.1017/S135561779700444X

Rosselli, M., y Ardila, A. (1993). Developmental norms for the Wisconsin Card Sorting Test in 5- to 12-year-old children. *Clinical Neuropsychologist, 7*(2), 145–154. https://doi.org/10.1080/13854049308401516

Rosselli, D., Ardila, A., Pradilla, G., Morillo, L., Bautista, L., Rey, O., y Camacho, M. (2000). El examen mental abreviado (Mini-Mental State Examination) como prueba de tamizaje para el diagnóstico de la demencia: Estudio poblacional colombiano. *Revisa de Neurología, 30*(5), 428–432. https://doi.org/10.33588/rn.3005.99125

Rosselli, M., Ardila, A., y Rosas, P. (1990). Neuropsychological assessment in illiterates: II. Language and praxic abilities. *Brain and Cognition, 12*(2), 281–296. https://doi.org/10.1016/0278-2626(90)90020-O

Rosselli, M., Rosselli, A., Vergara, I., y Ardila, A. (1985). Topography of the hemi-inattention syndrome. *International Journal of Neuroscience, 27*(3-4), 165-172. https://doi.org/10.3109/00207458509149764

Schliemann, A. D., y Acioly, N. M. (1989). Mathematical knowledge developed at work: The contribution of practice versus the contribution of schooling. *Cognition and Instruction, 6*(3), 185–221. https://doi.org/10.1207/s1532690xci0603_1

Scoresby-Jackson R. E. (1867). Case of aphasia with right hemiplegia; death; autopsy; lesion of a large portion of the left cerebral hemisphere, including the external or inferior left frontal convolution; embolism of branches of the left middle cerebral artery. *Edinburgh Medical Lournal*, *12*(8), 696–706.

Scribner, S., y Cole, M. (1981). *The psychology of literacy.* Harvard University Press. https://doi.org/10.1017/S0047404500010101

Suddendorf, T., y Corballis, M. C. (1997). Mental time travel and the evolution of the human mind. *Genetic, Social, and General Psychology Monographs, 123*(2), 133–167.

Tzavaras, A., Kaprinis, G., y Gatzoyas, A. (1981). Literacy and hemispheric specialization for language: Digit dichotic listening in illiterates. *Neuropsychologia*, *19*(4), 565–570. https://doi.org/10.1016/0028-3932(81)90022-1

Uzzell, M. Ponton, y Ardila, A. (Eds.) (2007). *International handbook of cross-cultural neuropsychology* (1a. ed.). Psychology Press. https://doi.org/10.4324/9780203936290

Vygosky, L. S. (1962). *Thought and language.* MIT Press.

Wechsler, A. F. (1976). Crossed aphasia in an illiterate dextral. *Brain and Language, 3*(2), 164–172. https://doi.org/10.1016/0093-934X(76)90014-6

Contribución de Alfredo Ardila y sus Colaboradores al Campo de Neuropsicología de las Adicciones

Olga Inozemtseva[1,2*] y Elizabeth Ruvalcaba[1]

[1]Instituto de Neurociencias, CUCBA, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jal., México.

[2]Departamento de Estudios en Educación, CUCSH, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jal., México.

Nota de Autor

Olga Inozemtseva https://orcid.org/0000-0002-3013-5358
Elizabeth Ruvalcaba https://orcid.org/0000-0002-4364-4506

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a Olga Inozemtseva. Francisco de Quevedo #180, Col. Arcos Vallarta, CP 44130. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: (+52) 33 3777 1150, ext. 33375. Correo electrónico: olga.inozemtseva@academicos.udg.mx

Resumen

Ardila fue uno de los pioneros en el campo de neuropsicología reconocido como neuropsicología de las adicciones. Sus estudios iniciales en este tema se desarrollaron cuando solo se conocían los efectos agudos del consumo de sustancias psicoactivas y se sospechaba de la existencia de un deterioro cognitivo crónico a consecuencia de abuso de drogas. Sus estudios confirmaron la presencia de un perfil neuropsicológico específico en las personas con dependencia de diferentes sustancias. Pruebas neuropsicológicas demuestran que este perfil está caracterizado por alteraciones en la memoria, tanto verbal como no verbal, atención y las funciones ejecutivas, particularmente en el control inhibitorio, flexibilidad y memoria de trabajo. Estas alteraciones están directamente relacionadas con características de consumo de sustancias, en el sentido de que, a mayor gravedad de consumo, más marcadas son las alteraciones neuropsicológicas. Otra de las principales contribuciones de Ardila fue el ayudar a determinar que el consumo de sustancias psicoactivas que puede llevar a la adicción generalmente inicia en la adolescencia. Los adolescentes consumidores no presentan alteraciones cognitivas claras, pero si tienen características de personalidad, antecedentes del desarrollo personal incluyendo historia de problemas de personalidad o alteraciones psiquiátricas, antecedentes familiares y sociales, y adversidades en la historia personal que podrían considerarse como factores de riesgo para el inicio de consumo y la adicción en la edad adulta. El control cognitivo en los trastornos adictivos parece tener un papel importante, dado que es uno de los procesos cognitivos que permite regulación de la conducta y dado que alteraciones en este proceso se consideran como el aspecto central en la adquisición y mantenimiento de la adicción.

Palabras clave: Alfredo Ardila, trastorno por consumo de sustancias, neuropsicología de las adicciones, control cognitivo, adicción

Contribution of Alfredo Ardila and his Collaborators to the Field of Neuropsychology of Addictions

Abstract

Ardila was one of the pioneers in the field of neuropsychology now recognized as the neuropsychology of addictions. His initial studies on this topic were carried out when only the acute effects of psychoactive substance use were known, and chronic cognitive impairment as a result of drug abuse was suspected. His collaborative studies confirmed the presence of a specific neuropsychological profile in people with dependence on different substances. Neuropsychological tests show that this profile is characterized by alterations in memory, both verbal and nonverbal, attention and executive functions, particularly in inhibitory control, flexibility and working memory. These alterations are directly related to characteristics of substance use, in the sense that the greater the severity of consumption, the more marked the neuropsychological alterations are. Another of Ardila's main contributions was to help determine that the consumption of psychoactive substances that can lead to addiction usually begins in adolescence. Adolescent users do not have clear cognitive impairments, but they do have personality characteristics, a history of personal development including a history of personality problems or psychiatric disorders, a complex family and social history, and adversities in personal history that could be considered as risk factors for the onset of use and

addiction in adulthood. Cognitive control in addictive disorders seems to play an important role, since it is one of the cognitive processes that allows the regulation of behavior, and since alterations in this process are considered to be the central aspect in the acquisition and maintenance of addiction.

Keywords: Alfredo Ardila, substance use disorder, neuropsychology of addictions, cognitive control, addiction

Contribución de Alfredo Ardila y sus Colaboradores al Campo de Neuropsicología de las Adicciones

Desde mediados del siglo XX se inició el estudio sistemático, a través del método científico, de los mecanismos de acción y consecuencias negativas sobre el organismo del consumo de sustancias psicoactivas con el potencial adictivo. Unos años más tarde y con el avance del conocimiento científico en el área de las adicciones, los investigadores se dieron cuenta que estas sustancias alteraban no solamente la salud física de los consumidores, sino también su salud mental y funcionamiento cognitivo de manera transitoria, o incluso permanente. Actualmente, el trastorno por consumo de sustancias (TCS) se define como "la asociación de síntomas cognitivos, comportamentales y fisiológicos que indica que la persona continúa consumiendo la sustancia a pesar de los problemas significativos relacionados con ésta" (Asociación Americana de Psiquiatría [APA], 2013). Según la caracterización de este trastorno por el DSM-5 (APA, 2013) una de las manifestaciones más llamativas del TCS es la pérdida de control que lleva al consumo persistente de drogas en mayores cantidades que las planeadas, a pesar del deseo de dejar de consumir y de las consecuencias adversas personales y sociales asociadas al consumo.

A la luz de las investigaciones recientes, desde el punto de vista cognitivo-conductual y con el enfoque neuropsicológico, el TCS es visto como un trastorno que involucra la alteración de tres sistemas interdependientes: de valencia positiva, de valencia negativa y de valencia neutra. El sistema de valencia positiva se relaciona con aquellos procesos motivacionales que generan las conductas de búsqueda y aproximación a los estímulos altamente gratificantes (en este caso es la droga), incluye el aprendizaje basado en la recompensa, valoración de la recompensa, expectativa, selección de la acción y, finalmente, el hábito. El sistema de valencia neutra involucra alteraciones en procesos cognitivos, principalmente en el control inhibitorio, que impide la regulación de la conducta ante la presencia del estímulo altamente gratificante. Por último, la valencia negativa comprende la compulsión conductual que se refiere a la presencia del comportamiento repetitivo, sin un objetivo claro que es difícil de interrumpir (Yücel et al., 2019).

Para poder incluir las alteraciones cognitivas como síntomas significativos para el diagnóstico del TCS, fue necesario realizar múltiples estudios neuropsicológicos con el fin de identificar los procesos cognitivos afectados por el consumo de diferentes sustancias. El Dr. Alfredo Ardila y sus colaboradores fueron de los pioneros en este campo de neuropsicología, en una época cuando solo se conocían los efectos agudos del consumo de sustancias psicoactivas y se sospechaba de la existencia de un deterioro cognitivo crónico a consecuencia de abuso de drogas, y cuyas investigaciones aportaron los datos empíricos valiosos que sirvieron para confirmar estas sospechas. Además, en la actualidad la importancia de conocer las consecuencias del consumo crónico de drogas está vinculado con el desarrollo de planes de tratamiento eficaces, para formulación de políticas de salud públicas que permitan la implementación de programas de rehabilitación y prevención del abuso de drogas.

Perfil Neuropsicológico en Abusadores Crónicos de Cocaína

Al inicio del estudio de las características neuropsicológicas de los usuarios crónicos de sustancias psicoactivas, ante la ausencia de información, hubo necesidad de establecer un perfil neuropsicológico general de los dependientes, para ir especificando y definiendo las características de estos pacientes.

En los años setenta el interés de los investigadores fue enfocado principalmente en el análisis médico y social de los usuarios de alcohol, marihuana, LSD, sin embargo, es bien conocido que el perfil del usuario de drogas puede cambiar dependiendo de la disponibilidad de una droga en el mercado bajo distintas circunstancias políticas, económicas y sociales. Así, en los años ochenta el consumo de cocaína adquiere una gran popularidad. En 1991, Ardila, en colaboración con Rosselli y Strumwasser publicaron uno de los primeros estudios cuyo objetivo fue analizar efectos cognitivos del abuso crónico de la cocaína (Ardila et al., 1991). Para cumplir con el objetivo del estudio, a 37 consumidores crónicos de cocaína base en abstinencia, con duración de consumo sistemático aproximadamente de 1.5 años, aplicaron una batería de evaluación neuropsicológica orientada a evaluar principalmente la abstracción, lenguaje, memoria, atención y habilidades construccionales. La batería contenía tareas de la escala de memoria de Wechsler (memoria verbal y no verbal a corto y a largo plazo), figura compleja de Rey-Osterrieth (habilidades construccionales, memoria no verbal a corto y largo plazo), tarea de fluidez verbal semántica y fonológica, test de denominación de Boston (denominación de lenguaje), test de clasificación de cartas de Wisconsin (abstracción) y subescala de dígitos y símbolos del WISC (atención). Con el fin de determinar la presencia de posibles alteraciones neuropsicológicas, los autores compararon el desempeño de los consumidores de cocaína con el desempeño esperado de la población típica (base de datos normativos ajustados a la edad y nivel educativo o normas presentadas en los manuales de las pruebas). Los resultados indicaron la presencia de un deterioro moderado específico asociado al abuso crónico de la cocaína. En la escala de memoria de Wechsler en los subtests de Información y Memoria Lógica, así como en el cociente de memoria total el grupo de abusadores de cocaína obtuvieron las puntuaciones una Desviación Estándar (DE) por debajo de los datos normativos. La habilidad de memoria verbal más deteriorada fue la de aprendizaje asociativo, donde el grupo de consumidores de cocaína se colocó más de dos DE por debajo de la norma. De la misma manera, el desempeño en la tarea de reproducción inmediata de la figura compleja, que mide la memoria no verbal, y en la prueba de denominación de Boston fue una DE por debajo de la norma. La ejecución del grupo de cocaína en la subescala de dígitos-símbolos del WISC correspondió a la ejecución de los niños de 16 años, y en la prueba de clasificación de cartas los consumidores de cocaína cometieron significativamente más errores que la población en general.

Más aún, los autores correlacionaron el puntaje obtenido en cada tarea con la duración del consumo durante la vida y la cantidad semanal del consumo de la cocaína. La duración del consumo a lo largo de la vida se correlacionó negativamente con la memoria de dígitos (memoria verbal a corto plazo), cociente total de memoria y reproducción inmediata de la figura compleja (memoria no verbal inmediata). La cantidad semanal de consumo también se correlacionó de manera negativa con el subtest de Información de la escala de memoria de Wechsler y la prueba de denominación de Boston, ambos asociados con la memoria verbal a largo plazo. Lo cual puede ser interpretado como a mayor duración del consumo y a mayor cantidad el desempeño en las tareas neuropsicológicas mencionadas fue peor.

Con base en estos resultados, los autores concluyeron que el perfil neuropsicológico de los abusadores crónicos de la cocaína se caracteriza por un deterioro general en la memoria, particularmente en la memoria verbal a corto plazo y atención, en un menor grado en la memoria no verbal a corto plazo, en abstracción y denominación. Mientras, la fluidez verbal tanto semántica como fonológica y habilidades construccionales están relativamente intactas. El hecho que varias puntuaciones obtenidas en las tareas que miden diferentes funciones cognitivas (incluyendo el cociente de memoria total) se correlacionaron de manera

negativa con la duración y cantidad de consumo indica en primer lugar, que el uso de la cocaína podría ser responsable del deterioro cognitivo en los abusadores de esta droga, y en el segundo, que el grado del deterioro está asociado con la gravedad de consumo.

En un estudio posterior el Dr. Ardila en colaboración con la Dra. Rosselli (Roselli y Ardila, 1996) reforzaron los hallazgos sobre el perfil neuropsicológico de las personas con TCS, comparando el desempeño en diferentes pruebas neuropsicológicas de un grupo de 61 personas dependientes de cocaína, 59 personas policonsumidores, y un grupo de 63 personas sin dependencia de sustancias. Las pruebas aplicadas fueron la Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (WAIS), la Escala de Memoria de Wechsler (WMS), la Prueba de Denominación de Boston (BNT), la prueba de trazado (o Trial Making Test [TMT] en inglés), Fluidez Verbal, Figura Compleja de Rey-Osterrieth (ROCF) y la Prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST). En el WAIS, el grupo de dependientes de cocaína obtuvo las puntuaciones en el CI total y en las escalas verbal y de ejecución significativamente más bajas que el grupo control. Los dos grupos de dependientes fueron significativamente diferentes entre ellos en el CI total y en la escala verbal, a favor del grupo de policonsumidores. En la WMS el grupo de cocaína presentó las puntuaciones significativamente más bajas que el grupo control en la tarea de memoria lógica inmediata y dígitos, que se relacionan con la memoria verbal a corto plazo, así como, en la memoria lógica diferida y reproducción visual diferida, que se relacionan con la memoria diferida verbal y no verbal respectivamente. Así mismo, el puntaje total de memoria y el cociente de memoria resultaron ser más bajos en el grupo de cocaína que en el grupo control. El grupo de policonsumidores fue significativamente más bajo que el grupo control en la memoria lógica inmediata, en el puntaje total y en el cociente de la memoria. No se observaron diferencias entre los dos grupos de dependientes en las tareas de memoria. En la tarea de ROCF el grupo de cocaína fue más bajo que el grupo control en la copia (habilidades construccionales) y en la recuperación diferida (memoria no verbal diferida), mientras que el grupo de policonsumidores se colocó significativamente por debajo del grupo control en las tareas de reproducción inmediata (memoria no verbal inmediata) y reproducción diferida (memoria no verbal diferida). Entre los dos grupos de dependientes no hubo diferencias significativas. Finalmente, diferencias importantes entre los grupos de dependientes en comparación con el grupo control se observaron en WCST, que se relaciona con el funcionamiento ejecutivo particularmente con flexibilidad cognitiva y procesos inhibitorios. Aquí, los grupos de dependientes cometieron significativamente más errores, más respuestas perseverativas y completaron menos categorías que el grupo control. Estos resultados apoyan los resultados reportados en el estudio anterior (Ardila et al., 1991), en cuanto al perfil neuropsicológico de los consumidores crónicos de sustancias adictivas, en este caso no solamente en dependientes de cocaína sino también en policonsumidores, apuntando principalmente al déficit consistente en la memoria verbal y no verbal inmediata y diferida. Además, los dependientes de sustancias presentaron un decremento en el funcionamiento cognitivo general tanto en el área verbal como de ejecución. Uno de los hallazgos destacables de este estudio fue el hecho de que las alteraciones neuropsicológicas de estos pacientes también abarcan el funcionamiento ejecutivo. En el presente estudio, igual que en el anterior también se encontraron correlaciones entre el desempeño en algunas subpruebas con la duración de la dependencia y frecuencia de consumo de drogas, lo que nuevamente apoya la hipótesis de que el uso de drogas es responsable del bajo desempeño observado en las pruebas neuropsicológicas.

Los hallazgos de estos dos estudios pioneros sobre el perfil neuropsicológico de los pacientes con dependencia dieron pie al desarrollo de un nuevo campo en la neuropsicología -neuropsicología de las adicciones. Los estudios en este campo continúan vigentes, pretendiendo profundizar sobre dominios cognitivos que se encuentran alterados con mayor frecuencia en los consumidores crónicos de cocaína y/u otras drogas. La acumulación de evidencias en este campo de estudios ha permitido el uso de técnicas estadísticas más avanzadas para responder a estas interrogantes. Así, Potvin et al. (2014) realizaron un metaanálisis con 46 estudios para determinar cuáles dominios cognitivos se encuentran deteriorados en el abuso/dependencia de cocaína y la duración de la abstinencia necesaria para alcanzar la recuperación cognitiva. Los dominios cognitivos analizados, de acuerdo con la clasificación de Lezak et al. (2012), fueron la atención, funciones ejecutivas, cociente intelectual, impulsividad, velocidad de procesamiento, fluidez verbal/lenguaje, aprendizaje/memoria verbal, aprendizaje/memoria visual, habilidades visoespaciales, y memoria de trabajo. Entre estos dominios cognitivos, los dominios que fueron reportados como deteriorados en varios estudios fueron la atención, el control inhibitorio (presencia de la impulsividad), el aprendizaje/memoria verbal, la memoria visual y la memoria de trabajo, esto para el abuso/dependencia de cocaína durante la abstinencia a corto plazo (cuando los pacientes todavía muestran la presencia de metabolitos de droga en orina), así como durante la abstinencia a mediano plazo (<12 semanas). Los resultados de este metaanálisis en general coinciden con los reportados por Ardila y colaboradores en los estudios anteriores.

Desde los primeros estudios de Ardila hasta los años recientes en la neuropsicología de las adicciones se ha otorgado un lugar especial al estudio del papel de las funciones ejecutivas (FE) en la conducta adictiva (Everitt y Robbins, 2016; Uhl et al., 2019; Zilverstand et al., 2019), dado que son habilidades que permiten la rápida adaptación a diversas situaciones, inhibiendo al mismo tiempo los comportamientos inapropiados (Jurado y Rosselli, 2007). En esta línea, algunos estudios recientes aportaron evidencias sobre el papel del funcionamiento ejecutivo en las adicciones. Por ejemplo, Inozemtseva et al. (2016) aplicaron varias pruebas neuropsicológicas y cuestionarios ampliamente reconocidos para evaluar las FE en un grupo de personas con dependencia de cocaína (n = 26), y las compararon con un grupo control sin dependencia (n = 24). El grupo con dependencia de cocaína tuvo un desempeño significativamente inferior que el grupo control en las medidas relacionadas con la flexibilidad cognitiva (categorías completadas en la prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin), planificación (número de respuestas, movimientos totales y tiempo de ejecución en la Torre de Londres), y la capacidad de seguir las reglas (número de infracciones de las reglas en la Torre de Londres). Además, el grupo con dependencia de cocaína informó mayor número de comportamientos ejecutivos disfuncionales en la vida cotidiana que el grupo control, como se refleja en sus puntajes más altos en todas las escalas (excepto alternancia) e índices del Inventario de Calificación de Comportamiento de la Función Ejecutiva - Versión para Adultos. Por su parte, Villalba y Verdejo García (2012), también encontraron mayores fallas en la flexibilidad cognitiva (mayor cantidad de errores y de intentos incorrectos en la prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin), mayor apatía, desinhibición y disfunción ejecutiva (Escala de Comportamiento de los Sistemas Frontales) en un grupo de policonsumidores (n = 30), en comparación con un grupo control de no consumidores (n = 30).

Con base en los estudios pioneros de Alfredo Ardila y sus colaboradores, así como los estudios más recientes sobre los aspectos neuropsicológicos de consumidores de sustancias, podemos observar que el perfil neuropsicológico de estos pacientes se caracteriza

principalmente por alteraciones en la memoria, funciones ejecutivas relacionadas tanto con aspectos cognitivos (control inhibitorio, flexibilidad, memoria de trabajo), como con la regulación de la conducta y funcionamiento cotidiano.

Una pregunta que surge a raíz de los hallazgos en pacientes con TCS es ¿son las características neuropsicológicas observadas producto de deterioro por el consumo, o tal vez son aspectos premórbidos que podrían contribuir a la adquisición del TCS? Una de las posibilidades de contestar esta pregunta es observar la presencia de estas características en adolescentes que son consumidores de sustancias, pero no son dependientes. Así, Ardila junto con Bernal y Bateman (Bernal et al., 1994) evaluaron el desempeño en pruebas de lenguaje, reconocimiento perceptual, memoria y habilidades motoras de un grupo de 26 adolescentes consumidores de drogas. Su ejecución se comparó con la de un grupo de 38 adolescentes no consumidores. No se encontraron diferencias entre los grupos en estas habilidades y los autores propusieron que esto pudo deberse a: (1) el uso de drogas durante la vida fue limitado, debido a la edad de los participantes; y (2) en adolescentes y preadolescentes, los efectos tóxicos del abuso de drogas podrían manifestarse como una disminución en la tasa de desarrollo cognitivo más que como un deterioro cognitivo general. Las discrepancias entre los estudios revisados anteriormente y el estudio de Bernal et al. (1994) en adolescentes podrían relacionarse con la gravedad de consumo de drogas, tales como cantidad, duración, frecuencia y periodos de abstinencia (Volkow et al., 2012). Quizá en la adolescencia aún no haya existido un consumo suficiente para producir los efectos observados en los estudios con adultos. Sin embargo, aunque no se hayan encontrado diferencias significativas en adolescentes consumidores en comparación con no consumidores, una edad de inicio temprana en el consumo de drogas ha sido asociada con un mayor riesgo de desarrollar una adicción. La ausencia del deterioro cognitivo en adolescentes consumidores apunta a que podrían existir otros factores, tales como antecedentes del desarrollo personal y familiar, características de personalidad que podrían predisponer a una persona a adquirir una adicción.

Factores Asociados con el Inicio de la Conducta Adictiva

Como se mencionó anteriormente la dependencia de sustancias es una enfermedad crónica de difícil tratamiento, y por lo tanto es importante el desarrollo de eficientes programas de su prevención. Para este fin es indispensable conocer factores de riesgo, características de personalidad y de conducta asociados con este trastorno. Entre los estudios que se han enfocado en esta problemática, se encuentra el de Rosselli y Ardila (1996) que fue uno de los primeros estudios en este tema, donde los autores además de caracterizar el perfil neuropsicológico de abusadores de cocaína y múltiples drogas, que ya se describió antes, analizaron algunos factores - antecedentes al uso de sustancias, tales como la historia de desarrollo, problemas de conducta durante la infancia, características familiares y delictivas de los participantes. Además de las pruebas neuropsicológicas, los autores aplicaron a los participantes (61 dependientes de cocaína, 59 policonsumidores y 63 controles) una entrevista estructurada. Los resultados revelaron que, en cuanto a la historia del desarrollo, los grupos de dependientes reportaron ausencia de miedo a las consecuencias de sus actos, mayores autoagresiones durante la infancia, mayor incidencia de enuresis, tics, de episodios de ansiedad, dificultades en relación con los pares, así como mayor número de intentos de suicidios que el grupo control. Respecto a la educación y aspectos legales, los grupos con dependencia de drogas reportaron haber cambiado de escuela un mayor número de ocasiones, un mayor número de arrestos y haber estado en prisión en mayor medida que el

grupo control. Finalmente, ambos grupos con dependencia de drogas reportaron con mayor frecuencia de consumo de drogas o de dependencia de sustancias en algún miembro de su familia cercano, sea padre, madre o hermanos, mayor incidencia de antecedentes psiquiátricos de la madre, suicidios en la familia, así como dificultades en relaciones con el padre o hermanos.

En otro estudio realizado por Ardila y Bateman (1995) en Bogotá, Colombia en una muestra de 1879 estudiantes de diferentes universidades con una media de edad de 24 años, los autores evaluaron la prevalencia del uso de sustancias psicoactivas y su relación con factores de riesgo del sistema nervioso central, algunos trastornos relacionados, y síntomas de tipo cognitivo. En esta muestra se encontró una prevalencia de 3.4% de uso de sustancias psicoactivas a través del autoreporte. Además, en aquellos quienes reportaron el uso de sustancias psicoactivas, se observó una mayor incidencia de ideación suicida, intentos de suicidios, uso de tabaco, dolores de cabeza, accidentes automovilísticos, golpes fuertes en la cabeza, y hospitalizaciones.

Los resultados de ambos estudios aportan información sobre la importancia de los aspectos relacionados con la historia familiar, desarrollo personal, eventos adversos en la historia personal, el consumo de drogas por parte de los cercanos, que podrían derivar en afectaciones neuropsicológicas, además indican la presencia de rasgos depresivos en personas con consumo de drogas. En conjunto, estas características podrían constituir factores de riesgo para el desarrollo de un trastorno por consumo de drogas que es importante considerar en labores de prevención.

En los estudios recientes también se confirmaron los hallazgos de Ardila y colaboradores, por ejemplo, López-Ramírez et al. (2022) compararon 38 adolescentes con alto riesgo de consumo de sustancias con 38 adolescentes con bajo riesgo. Los resultados revelaron que los adolescentes con alto riesgo de consumo mostraron menores niveles de resiliencia ante adversidades, menor soporte familiar, menor confianza en sí mismos y fortaleza mental, menores habilidades sociales expresadas a través de baja sensibilidad y seguridad social en comparación con los adolescentes con bajo riesgo de consumo de sustancias. Al mismo tiempo el grupo de los adolescentes con alto riesgo reportaron la actitud positiva hacia las drogas y creencias que las drogas incrementan la autoestima y seguridad de la persona a diferencia del otro grupo. Cabe destacar que no se encontraron diferencias entre los grupos en las habilidades cognitivas, particularmente en el control inhibitorio medido a través de la tarea Stop Signal y Iowa Gambling task. Estos resultados apoyan los reportados por Ardila y colaboradores en el sentido de que las adversidades en el desarrollo familiar, social y personal podrían considerarse como factores de riesgo para la adquisición de la conducta adictiva, mientras que las habilidades cognitivas parecen deteriorarse ante el consumo prolongado y sistemático de drogas.

En la investigación relacionada con la identificación de características asociadas con el trastorno por consumo de sustancias, también ha habido un interés en conocer su relación con los trastornos de personalidad. En esta línea, Rosselli y Ardilla (Rosselli et al., 2001) investigaron la relación entre el perfil de personalidad y el desempeño en pruebas neuropsicológicas en abusadores de cocaína. La mayoría de los participantes (88%), obtuvieron una puntuación anormal en al menos una de las subescalas del instrumento aplicado. Mayores diferencias entre el grupo de dependientes de cocaína y control se observaron en las subescalas de problemas de drogas, antisocial, limítrofe, estrés y manías. A través de análisis de regresión múltiple, se exploró cómo estas características de personalidad podrían influir en el desempeño de diferentes pruebas neuropsicológicas. La

subescala de problemas de drogas predijo la puntuación en la subprueba de aritmética del WAIS-R, el ensayo 1 de la Prueba de Aprendizaje Verbal de California, el puntaje palabra-color en la prueba de Stroop y el número de aciertos de la prueba de Retención visual. La subescala de personalidad antisocial predijo el puntaje palabra-color en la prueba de Stroop.

Además de las adicciones a sustancias, las investigaciones se han extendido hacia las conductas adictivas no relacionadas con el uso de sustancias, por ejemplo, videojuegos, internet, redes sociales, compras compulsivas, sexo, y juegos de azar, identificando algunas características cognitivo-conductuales que son compartidas tanto por las adicciones a sustancias como por las adicciones conductuales. Incluso, en la última versión del DSM, se introdujo la categoría "trastornos no relacionados con sustancias" dentro de la categoría denominada "Trastornos Adictivos", incluyendo sólo el Trastorno por Juego de Apuestas. Una de las características cognitivo-conductuales en común que han sido descritas tanto en las adicciones de sustancias y las adicciones conductuales son las fallas en el control cognitivo (Yücel et al., 2019).

En este campo el Dr. Ardila contribuyó, haciendo un estudio en colaboración con Fátima y Jamil (Fatima et al., 2019) sobre la relación entre el control cognitivo, el hecho de ser jugador de riesgo y cogniciones criminógenas. El control cognitivo fue medido con la prueba de interferencia palabra-color de Delis-Kaplan (número de errores y tiempo de ejecución), y las cogniciones criminógenas a través de la Escala de Cogniciones Criminógenas. El Cuestionario Lie Bet Lie se utilizó para discriminar entre jugadores de riesgo (n = 78) y no jugadores (n = 81). En primer lugar, respecto a las posibles diferencias en el control cognitivo entre jugadores de riesgo y no jugadores, se encontró que los jugadores de riesgo cometieron más errores que los no jugadores en la prueba de interferencia palabra-color, indicando un menor control cognitivo. En segundo lugar, con relación a las posibles diferencias en las cogniciones criminógenas entre jugadores de riesgo y no jugadores, no se encontraron diferencias entre ellos, sin embargo, se observó una interacción entre los puntajes de las cogniciones criminógenas y la condición de juego en los jugadores de riesgo mostrando puntajes más altos en las subescalas de noción de derecho e insensibilidad al impacto del crimen en comparación con los no jugadores. Por último, al analizar la relación entre control cognitivo y cogniciones criminógenas, los resultados mostraron que la medida de error del control cognitivo se correlacionó con los puntajes totales de la Escala de Cogniciones Criminógenas y con las subescalas de la orientación a corto plazo, nociones de derecho, insensibilidad al impacto del crimen, actitud negativa hacia la autoridad, lo que indica que el control cognitivo deficiente está relacionado con un mayor pensamiento criminógeno en estos dominios.

En la actualidad el estudio del papel del control cognitivo en la conducta adictiva ha adquirido una gran importancia, dado que alteraciones en este proceso se consideran como el aspecto central en la adquisición y mantenimiento de la adicción.

Conclusiones

Con base en las investigaciones realizadas por el Dr. Ardila y sus colaboradores y estudios recientes, es evidente que las personas con dependencia de diferentes sustancias poseen perfil neuropsicológico específico, principalmente caracterizado por alteraciones en la memoria, tanto verbal como no verbal, atención y las funciones ejecutivas, particularmente en el control inhibitorio, flexibilidad y memoria de trabajo. Estas alteraciones están directamente relacionadas con características de consumo de sustancias, en el sentido de que, a mayor gravedad de consumo, expresada a través de la cantidad, duración y

abstinencia, más marcadas son las alteraciones neuropsicológicas. El consumo de sustancias psicoactivas que puede llevar a la adicción generalmente inicia en la adolescencia. Los adolescentes consumidores no presentan alteraciones cognitivas claras, pero si tienen características de personalidad, antecedentes del desarrollo personal, antecedentes familiares y sociales, adversidades en la historia personal que podrían considerarse como factores de riesgo para el inicio de consumo y la adicción en la edad adulta. Las alteraciones neuropsicológicas en los pacientes con TCS en la mayoría de las ocasiones van de la mano con problemas de personalidad o alteraciones psiquiátricas. Las más frecuentes son los rasgos de personalidad antisocial, limítrofe, maniaca y el estrés excesivo. El control cognitivo en los trastornos adictivos parece tener un papel importante, dado que es uno de los procesos cognitivos que permite regulación de la conducta bajo diferentes circunstancias. Estos hallazgos son indispensables para entender mejor la conducta adictiva tanto relacionada con el uso de sustancias, como no relacionada con su uso, con la proyección hacia el desarrollo de las políticas eficientes de prevención y rehabilitación de las adicciones.

Referencias

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-5). American Psychiatric Pub.

Ardila, A., y Bateman, J. (1995). Psychoactive substance use: Some associated characteristics. *Addictive Behaviors, 20*(4), 549-554. https://doi.org/10.1016/0306-4603(95)00010-A

Ardila, A., Rosselli, M., y Strumwasser, S. (1991). Neuropsychological deficits in chronic cocaine abusers. *International Journal of Neuroscience, 57*(1-2), 73-79. https://doi.org/10.3109/00207459109150348

Bernal, B., Ardila, A., y Bateman, J. R. (1994). Cognitive impairments in adolescent drug-abusers. *International Journal of Neuroscience, 75*(3-4), 203-212. https://doi.org/10.3109/00207459408986304

Everitt, B. J., y Robbins, T. W. (2016). Drug addiction: Updating actions to habits to compulsions ten years on. *Annual Review of Psychology, 67*, 23-50. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033457

Fatima, S., Jamil, M., y Ardila, A. (2019). Cognitive control and criminogenic cognitions in south asian gamblers. *Journal of Gambling Studies, 35*, 501-516. https://doi.org/10.1007/s10899-018-9805-8

Jurado, M. B., y Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: A review of our current understanding. *Neuropsychology Review, 17*, 213–233 https://doi.org/10.1007/s11065-007-9040-z

Inozemtseva, O., Pérez-Solís, L., Matute, E., y Juárez, J. (2016). Differential improvement of executive functions during abstinence in cocaine-dependent patients: A longitudinal study. *Substance Use & Misuse, 51*(11), 1428-1440. https://doi.org/10.1080/10826084.2016.1178293

Potvin, S., Stavro, K., Rizkallah, É., y Pelletier, J. (2014). Cocaine and cognition: A systematic quantitative review. *Journal of Addiction Medicine, 8*(5), 368-376. https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000066

Lezak, M. D., Howieson, D. B., y Bigler, E. D. (2012). *Neuropsychological asessment* (5 rev. ed.). Oxford University Press.

López-Ramírez, E., Huber, M. J., y Inozemtseva, O. (2022). The positive effect of the Rational Addiction Prevention Program (RAPP) on adolescents with high risk for drug consumption. *Child Psychiatry & Human Development, 53*, 342-353. https://doi.org/10.1007/s10578-021-01133-6

Rosselli, M., y Ardila, A. (1996). Cognitive effects of cocaine and polydrug abuse. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 18*(1), 122-135. https://doi.org/10.1080/01688639608408268

Rosselli, M., Ardila, A., Lubomski, M., Murray, S., y King, K. (2001). Personality profile and neuropsychological test performance in chronic cocaine-abusers. *International Journal of Neuroscience, 110*(1-2), 55-72. https://doi.org/10.3109/00207450108994221

Uhl, G. R., Koob, G. F., y Cable, J. (2019). The neurobiology of addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1451*(1), 5-28. https://doi.org/10.1111/nyas.13989

Villalba, E., y Verdejo García, A. (2012). Procesamiento emocional, interocepción y funciones ejecutivas en policonsumidores de drogas en tratamiento. *Trastornos Adictivos, 14*(1), 10-20. https://doi//10.1016/S1575-0973(12)70038-7

Volkow, N. D., Wang, G-J., Fowler, J. S., y Tomasi, D. (2012). Addiction circuitry in the human brain. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *52*, 321-336. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010611-134625

Yücel, M., Oldenhof, E., Ahmed, S. H., Belin, D., Billieux, J., Bowden-Jones, H., Carter, A., Chamberlaine, S.R, Clark, L., Connors, J., Daglish, M., Dom, G., Dannon, P., Duka, T., Fernandez-Serrano, M.J., Field, M., Franken, I., Goldstein, R.Z., Gonzalez, R... & Verdejo-Garcia, A. (2019). A transdiagnostic dimensional approach towards a neuropsychological assessment for addiction: An international Delphi consensus study. *Addiction, 114*(6), 1095-1109. https://doi.org/10.1111/add.14424.

Zilverstand, A., Huang, A. S., Alia-Klein, N., y Goldstein, R. Z. (2019). Neuroimaging impaired response inhibition and salience attribution in human drug addiction: A systematic review. *Neuron, 98*(5), 886-903. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.03.048

Perspectiva Clínica de la Afasia Progresiva Primaria: Una Aproximación desde el Modelo de la Clasificación de las Afasias de Alfredo Ardila

Yamile Bocanegra García[1]*, David Pineda Salazar[1,2] y Francisco Lopera Restrepo[1]

[1]Grupo de Neurociencias de Antioquia, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

[2]Grupo de Neuropsicología y conducta. GRUNECO, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Nota de Autor

Yamile Bocanegra García https://orcid.org/0000-0003-3064-2509

David A. Pineda https://orcid.org/0000-0002-1080-4796

Francisco Lopera https://orcid.org/0000-0003-3986-1484

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a Yamile Bocanegra García. Sede de Investigación Universitaria SIU, código postal 050010, Medellín, Colombia. Correo electrónico: yamile.bocanegra@gna.org.co

Resumen

La afasia progresiva primaria (APP) es un síndrome clínico, de etiología neurodegenerativa, caracterizado por un trastorno progresivo del lenguaje, con relativa preservación de otros dominios cognitivos en las fases iniciales del cuadro clínico. La clasificación sugerida en los criterios diagnósticos incluye tres variantes basadas en el perfil de deterioro lingüístico: agramática, semántica y logopénica. Al tratarse de una condición neurodegenerativa, la clasificación de la APP no se corresponde con otras clasificaciones de afasias derivadas de pacientes con patología vascular. A pesar de esta consideración, en este artículo queremos retomar la propuesta de clasificación de las afasias planteada por al profesor Alfredo Ardila en el año 2010, porque consideramos que ofrece elementos clínicos que ayudan a explicar aspectos lingüísticos de las tres variantes de la APP. En su modelo, Ardila establece una distinción entre afasias primarias, afasias secundarias y sugiere una tercera afasia disejecutiva; propone además que las afasias primarias, esto es, la afasia de Broca y de Wernicke están asociadas a un trastorno de la *secuenciación* y de la *selección,* respectivamente. Estos dos trastornos podrían ser extrapolados a la semiología observada en las diferentes variantes de la APP. Consideramos que los modelos teóricos de la organización cerebral del lenguaje y la semiología de las afasias propuesta por Ardila nos permiten tener una mejor aproximación clínica-semiológica del paciente afásico, independientemente de si el trastorno es adquirido por una lesión cerebral aguda o por una lesión cerebral crónica como la observada en las enfermedades neurodegenerativas. El presente artículo tiene como objetivo realizar una revisión de las características clínicas de la APP y plantear una posible articulación con la propuesta de clasificación de las Afasias de Ardila a partir de la discusión de tres casos clínicos.

Palabras clave: afasia, afasia progresiva primaria, eje paradigmático, eje sintagmático, secuenciación, selección

Clinical Perspective of Primary Progressive Aphasia: An Approach from the Model of Alfredo Ardila's Classification of Aphasias

Abstract

Primary progressive aphasia (PPA) is a clinical syndrome of neurodegenerative etiology, characterized by a progressive language disorder with relative preservation of other cognitive domains in the early stages of the clinical presentation. The suggested classification in classic diagnostic criteria includes three variants based on the profile of linguistic impairment: agrammatic, semantic, and logopenic. As it is a neurodegenerative condition, the classification of PPA does not correspond to other aphasia classifications derived from patients with cerebrovascular disease. Despite this consideration, in this article we want to return to the proposal for the classification of aphasias raised by Professor Alfredo Ardila in 2010, because we consider that it offers clinical elements that help explain linguistic aspects of the three variants of the APP. In his model, Ardila establishes a distinction between primary aphasias, secondary aphasias and suggests a third dysexecutive aphasia; he also proposes that primary aphasias, that is, Broca's and Wernicke's aphasia, are associated with a *sequencing* and *selection* disorder,

respectively. These two disorders could be extrapolated to the semiology observed in the different variants of PPA. We consider that the theoretical models of the cerebral organization of language and the semiology of aphasias proposed by Ardila allow us to have a better clinical-semiological approach to the aphasic patient, regardless of the etiology. The present article aims to review of the clinical characteristics of the PPA and to propose a possible articulation with the proposal for the classification of Ardila's Aphasias based on the discussion of three clinical cases.

Keywords: aphasia, primary progressive aphasia, paradigmatic axis, syntagmatic axis, sequencing, selection

Perspectiva Clínica de la Afasia Progresiva Primaria: Una Aproximación desde el Modelo de la Clasificación de las Afasias de Alfredo Ardila

Bajo la influencia de Alexander Luria, el profesor Ardila tuvo un gran interés por entender la organización cerebral de los procesos cognitivos. Sus trabajos sobre la evaluación y el diagnóstico clínico de los síndromes neuropsicológicos focales representan un legado para la neuropsicología y la neurología del comportamiento.

El profesor Ardila siempre tuvo un gran interés y pasión por comprender la organización cerebral del lenguaje y sus trastornos. Su producción académica sobre lenguaje y afasias es incalculable y en la actualidad es considerado uno de los afasiólogos más influyentes del siglo. Escuchar al profesor Ardila y leer su obra, hizo que muchos profesionales en neuropsicología y neurología del comportamiento perdiéramos el miedo a la exploración clínica de una función tan compleja como es el lenguaje, y sin duda, sus enseñanzas marcaron nuestra praxis profesional.

En este sentido, bajo la tutoría del profesor Ardila, en Colombia se diseñó un proyecto de investigación, siguiendo el modelo del análisis clínico de casos con síntomas similares en el discurso; en este proyecto, se propuso una estrategia cualitativa para la evaluación clínica de los pacientes afásicos, enfocada en los componentes neurolingüísticos del discurso y en la clasificación de los errores de la conducta verbal (Lopera, 1987). Esta evaluación derivó a la categorización y caracterización de los diferentes síndromes afásicos (Montañez, 1987), a la clasificación de las alteraciones afásicas de la lectura y la escritura (Ardila y Rosselli, 1987) y al análisis anatomo-clínico, mediante la determinación de la lesión crucial, relacionada con cada síndrome afásico, utilizando las imágenes de la tomografía axial computarizada (Bustamante, 1987). Este trabajo detallado de investigación sobre la neuropsicología del lenguaje, desarrollado por primera vez en Colombia, resultó en la creación, en 1983, del grupo de afasias de la universidad de Antioquia, el cual se convirtió, diez años después, en el Grupo de Neurociencias de Antioquia.

La extensa investigación en el área del lenguaje del profesor Ardila, le permitió proponer una caracterización clínica de los diferentes tipos de afasias, desarrollar modelos de clasificación y proponer teorías explicativas sobre procesamiento neurolingüístico. En 1996 junto con el neurólogo Frank Benson publicó el libro *"Aphasia",* cuyo objetivo fue proponer una clasificación de las afasias basada en la integración del modelo de Boston con el modelo Luriano (Benson y Ardila, 1996). En el año 2010 Ardila reformuló su clasificación y permanentemente estuvo proponiendo nuevos modelos de organización cerebral del lenguaje, derivados del análisis anatomo-clínico, de acuerdo con los hallazgos de la resonancia magnética funcional del cerebro (Ardila, 2010).

En nuestro ejercicio clínico, hemos tenido la oportunidad de evaluar y seguir pacientes con enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la Afasia Progresiva Primaria (APP) y consideramos que, gracias a las enseñanzas del Profesor Ardila, hemos logrado tener una mejor exploración clínica de los pacientes con esta condición. Si bien, la APP es una entidad nosológica que tiene su propio sistema de clasificación, nosotros consideramos que el modelo de clasificación de afasias propuesto por Ardila puede compartir elementos comunes, pero sobre todo puede aportar a la comprensión de algunos aspectos semiológicos de esta enfermedad.

Dado este contexto, el presente artículo tiene como objetivo realizar una revisión de las características clínicas de la APP y plantear una posible articulación con la propuesta de

clasificación de las Afasias del profesor Alfredo Ardila. En la primera sección se describirán los aspectos generales de la APP y las características clínicas asociadas a las tres variantes. Posteriormente, se retomará la propuesta de clasificación de las Afasias de Ardila formulada en el año 2010 y finalmente se planteará una posible articulación entre ambas propuestas a partir de la discusión de casos clínicos.

1. Afasia Progresiva Primaria

La APP es un síndrome clínico caracterizado por un deterioro insidioso y progresivo del lenguaje, con relativa preservación de otros dominios cognitivos en las fases iniciales del cuadro clínico (Kertesz y Harciarek, 2014; Mesulam, Rogalski, et al., 2014). Esta condición neurodegenerativa es causada por diferentes entidades neuropatológicas, las cuales comprometen el hemisferio cerebral dominante para el lenguaje y cuyas manifestaciones clínicas pueden variar en función del nivel de la red de lenguaje comprometida (Mesulam et al., 2022)

Contexto Histórico

Las primeras descripciones clínicas de lo que hoy se conoce como APP datan de finales del siglo XIX. Inicialmente, Arnold Pick y Paul Sériex describieron casos de pacientes con alteraciones del lenguaje de curso progresivo, asociadas a atrofia del lóbulo temporal izquierdo (Spatt, 2003). En el siglo XX, se publicaron varios casos en los cuales se resaltaba la presencia de un síndrome afásico, pero de naturaleza progresiva, que comprometía inicialmente el sistema semántico y el gramatical. En 1975 Warrington describió tres pacientes con cambios atróficos difusos que tenían un compromiso selectivo de la memoria semántica, caracterizado por alteraciones en el conocimiento de los objetos (Warrington, 1975). En 1982 Mesulam describió una serie de casos con "afasia lentamente progresiva," en ausencia de cambios comportamentales y de deterioro cognitivo generalizado (Mesulam, 1982), asociada a cambios atróficos de la región perisilviana izquierda (Mesulam, 1987).

Posteriormente fueron acuñados algunos términos de lo que hoy se conoce como las variantes clínicas de la APP. Por ejemplo, en 1989 Snowden, Goulding, & Neary, introdujeron el término demencia semántica (DS), cuyos criterios clínicos y diagnósticos se formalizaron en 1992 (Hodges et al., 1992). En 1996, Grossman y colaboradores sugirieron el término "afasia no fluente progresiva" y en el 2004 Gorno-Tempini et al., propusieron el concepto de variante logopénica para referirse a una tercera presentación clínica de la APP. Tanto la variante semántica como la no-fluente se incluyeron en los criterios de demencia fronto-temporal (DFT) a finales de la década de los 90' (Neary et al., 1998). Finalmente, en el año 2011, se formularon los criterios diagnósticos para las tres presentaciones clínicas que serán descritas en los siguientes apartados (Gorno-Tempini et al., 2011) .

Criterios Diagnósticos

Inicialmente, los pacientes deben cumplir unos criterios generales que incluyen: 1. Alteraciones del lenguaje de curso gradual y progresivo (e.g., producción, comprensión, denominación, repetición); 2. Las alteraciones del lenguaje deben causar interferencia en las actividades de la vida diaria y 3. El síndrome afásico es el que sobresale en el cuadro clínico en las fases iniciales de la enfermedad. Para el diagnóstico inicial se excluyen pacientes cuyo síndrome afásico es explicado por otras condiciones médicas de etiología no-neurodegenerativa

o desórdenes psiquiátricos, al igual que pacientes que tengan alteraciones importantes del comportamiento o en otros dominios cognitivos como la memoria episódica o habilidades visoespaciales al inicio del cuadro clínico. Una vez se cumplan los criterios generales de APP, se puede identificar la variante clínica según el perfil de alteración lingüística que presenta el paciente.

Variantes de la APP: Características Clínicas de la Afasia

La clasificación sugerida en los criterios diagnósticos incluye tres subtipos basados en las características del deterioro del lenguaje: APP variante no fluente/agramática (APP-nf/a), APP variante semántica (APP-s) y APP variante logopénica (APP-l). La Tabla 1 presenta los criterios diagnósticos para estas tres presentaciones clínicas (Gorno-Tempini et al., 2011), los cuales están basados no sólo en las características clínicas, sino también en los patrones de atrofia y la posible neuropatología subyacente. Aunque estos criterios de clasificación han sido ampliamente aceptados, algunos estudios informan que un porcentaje de pacientes con APP pueden presentar formas mixtas de las variantes propuestas (Mesulam y Weintraub, 2014; Wicklund et al., 2014). La Tabla 2 presenta las características lingüísticas de las tres variantes.

Afasia Progresiva Primaria, Variante No Fluente/Agramática (APP-nf/a).

Los dos signos cardinales de la APP-nf/a incluyen un habla no fluente y/o agramatismo (Gorno-Tempini et al., 2011). Aunque estas características pueden aparecer conjuntamente o estar disociadas, se ha planteado que a diferencia del lenguaje no fluido, el agramatismo es el eje principal del cuadro clínico y esta característica no es compartida con otras variantes de APP; por esta razón algunos autores han sugerido nombrar esta variante como APP-*agramática* (Mesulam y Weintraub, 2014)

La producción del lenguaje se caracteriza por ser lenta, laboriosa y vacilante, con pausas frecuentes en el discurso; durante el habla, es usual encontrar errores fonológicos y fonéticos debido a omisiones, inserciones y distorsiones de los sonidos del habla (Ash et al., 2010). Algunos autores sugieren que las alteraciones en la fluidez y la producción imprecisa de los sonidos durante la producción del habla, puede ser explicada por la apraxia del habla, es decir, por una alteración en la planeación y secuenciación de los movimientos requeridos para hablar (Jung et al., 2013; Utianski y Josephs, 2023). Durante el curso clínico los pacientes pueden llegar a desarrollar mutismo.

El agramatismo se caracteriza por una alteración en la producción y/o comprensión de las estructuras morfosintácticas. En este sentido, los pacientes durante la producción oral y escrita tienden a emitir frases cortas debido a la simplificación sintáctica, presentan omisión o sustitución de morfemas gramaticales y producen un número menor de palabras de función y de verbos (Hillis et al., 2004; Hillis et al., 2002; Tetzloff et al., 2018; Thompson, Cho et al., 2012; Thompson, Lukic et al., 2012; Thompson y Mack, 2014). El caso ilustrado en la Tabla 4, muestra el agramatismo observado en una paciente con APP-nf/a.

Tabla 1

Criterios Diagnósticos de la APP propuestos por Gorno-Tempini et al. (2011)

	APP variante No Fluente (APP-nf/a)	APP variante Semántica (APP-s)	APP variante Logopénica (APP-l)
Diagnóstico Clínico	**Al menos uno de los criterios** debe estar presente: • Agramatismo en la producción del lenguaje • Habla esforzada, vacilante, con errores y distorsiones (apraxia del habla)	**Ambos criterios** deben estar presentes: • Deterioro en la denominación por confrontación • Deterioro en la comprensión de palabras aisladas	**Ambos criterios** deben estar presentes: • Deterioro en la recuperación de palabras en el lenguaje espontáneo y en la denominación • Deterioro en la repetición de oraciones y frases
	Al menos dos criterios deben estar presentes: • Deterioro en la comprensión de oraciones sintácticamente complejas • Desempeño normal en la comprensión de palabras aisladas • Desempeño normal en el conocimiento de los objetos	**Al menos tres criterios** deben estar presentes: • Deterioro en el conocimiento de los objetos, particularmente ítems de baja frecuencia y baja familiaridad • Dislexia o disgrafia de superficie • Repetición conservada • Producción oral conservada (componente motor y gramatical)	**Al menos tres criterios** deben estar presentes: • Errores fonológicos en el lenguaje espontáneo y en la denominación • Desempeño normal en la comprensión de palabras aisladas y conocimiento de los objetos • Componente motor del habla conservado • Ausencia de agramatismo
Diagnóstico soportado en imágenes	**Ambos criterios** deben estar presentes: • Diagnóstico clínico de APP-vnf • La imagen debe mostrar al menos uno de los siguientes: - Atrofia fronto-insular posterior de predominio izquierdo (IRM) - Hipoperfusión ó hipometabolismo fronto-insular posterior de predominio izquierdo (SPECT o PET)	**Ambos criterios** deben estar presentes: • Diagnóstico clínico de la APP-vs • La imagen debe mostrar al menos uno de los siguientes: - Atrofia del lóbulo temporal de predominio anterior (IRM) - Hipoperfusión ó hipometabolismo temporal de predominio anterior (SPECT o PET)	**Ambos criterios** deben estar presentes: • Diagnóstico clínico de APP-vl • La imagen debe mostrar al menos uno de los siguientes: - Atrofia del lóbulo parietal o región persisilviana posterior izquierda (IRM) - Hipoperfusión ó hipometabolismo parietal o en región perisilviana posterior izquierda (SPECT o PET)
Diagnóstico patológico	Diagnóstico clínico de APP-vnf y uno de los siguientes: • Evidencia histopatológica de patología neurodegenerativa (e.g.,	Diagnóstico clínico de APP-vs y uno de los siguientes: • Evidencia histopatológica de patología neurodegenerativa (e.g.,	Diagnóstico clínico de APP-vl y uno de los siguientes: • Evidencia histopatológica de patología neurodegenerativa (e.g.,

DLFT-tau, DLFT-TDP, EA y otras) • Presencia de mutación patogénica conocida	DLFT-tau, DLFT-TDP, EA y otras) • Presencia de mutación patogénica conocida	DLFT-tau, DLFT-TDP, EA y otras) • Presencia de mutación patogénica conocida

Nota. APP: afasia progresiva primaria. IRM: Imagen de resonancia magnética. PET: Tomografía por emisión de positrones. SPECT: Tomografía computarizada de emisión de fotón único. (Tabla tomada de Bocanegra y Lopera, 2021).

Respecto a otros dominios del lenguaje, los pacientes con esta variante, presentan un desempeño normal en tareas de comprensión de palabras aisladas, en contraste con una alteración en la comprensión de oraciones gramaticalmente complejas (e.g., oraciones en voz pasiva o que contengan cláusulas de relativo). Sin embargo, algunos autores señalan la influencia de recursos ejecutivos sobre el desempeño en este tipo de tareas (Grossman et al., 2005). Los pacientes también pueden presentar errores fonológicos y desviaciones fonéticas en la repetición de oraciones largas y palabras multisilábicas que contengan complejidad articulatoria (Leyton et al., 2014; Mesulam et al., 2012). Aunque este tipo de errores también se observa en tareas de denominación, la capacidad de nombrar es mejor a la observada en otro tipo de variantes (e.g., APP-l) (Leyton et al., 2019).

Afasia Primaria Progresiva, Variante Semántica (APP-s).

La característica principal de la APP-s es el deterioro progresivo en el conocimiento semántico (Hodges et al., 1992; Snowden et al., 1989). Los criterios actuales sugieren que los signos cardinales de esta variante son la anomia y las dificultades en la comprensión de palabras aisladas, en contraste con un adecuado desempeño en el procesamiento gramatical al inicio del cuadro clínico (Gorno-Tempini et al., 2011).

La anomia es observada durante el discurso espontáneo o en respuesta a la presentación de estímulos por distintos canales sensoriales. Los errores más comunes incluyen errores semánticos de tipo coordinado (cebra —> caballo), supraordinado (gato —> animal), circunloquios y respuestas inconexas o no-respuestas cuando se ha perdido la semántica de la palabra (Hodges et al., 1995; Reilly et al., 2011; Woollams et al., 2008). Aunque la anomia es común en todas variantes de la APP, en los pacientes con APP-vs se encuentra gravemente deteriorada.

Además de la anomia, las dificultades en la comprensión de palabras aisladas sobresalen en el cuadro clínico. Debido a esta dificultad, es usual que los pacientes realicen preguntas relacionadas con el significado de los objetos o refieran no conocer el objeto o una palabra en particular (Kertesz et al., 2010).

Al inicio del cuadro clínico, tanto la anomia como la alteración en la comprensión de palabras aisladas compromete las palabras de baja frecuencia, tipicidad y familiaridad, pero durante el curso de la enfermedad esta alteración se generaliza afectando significativamente la comunicación (Lambon Ralph et al., 1998; Mayberry et al., 2011). También se ha propuesto que las alteraciones semánticas pueden ser amodales y comprometer diferentes categorías (Patterson et al., 2007). Sin embargo, algunos estudios sugieren un efecto de categoría para sustantivos, palabras concretas y objetos animados en comparación con verbos, palabras abstractas y objetos inanimados respectivamente (Cousins et al., 2016; Joubert et al., 2017; Libon et al., 2013; Mendez et al., 2010).

Algunos autores han sugerido que la anomia, los errores semánticos y las dificultades para comprender palabras aisladas son resultado de la pérdida del conocimiento semántico (Jefferies y Lambon Ralph, 2006; Patterson et al., 2007). Esta alteración semántica parece seguir un patrón de degradación conceptual progresiva; por ejemplo, al inicio de la enfermedad los pacientes pueden comprender palabras a nivel genérico (una manzana es algo comestible) pero no al nivel específico (una manzana es un tipo de fruta y es diferente de otro tipo de fruta). Este patrón también es observado en tareas de denominación en las cuales los pacientes primero tienen errores de tipo coordinado, luego supraordinado y finalmente las no-respuesta. En consecuencia, la alteración semántica, se traduce en un lenguaje fluido, pero pobre de contenido (Gorno-Tempini et al., 2004; Wilson et al., 2010)

Los criterios de 2011, sugieren que los pacientes pueden presentar otras características asociadas como las alteraciones en el conocimiento de los objetos y alexia y/o agrafia de superficie (Wilson et al., 2009). Respecto a otros dominios del lenguaje, los pacientes con esta variante pueden tener un desempeño similar al de sujetos control en tareas de repetición y de comprensión de oraciones (Gorno-Tempini et al., 2004; Grossman et al., 2005); sin embargo, aun cuando puedan existir leves fallas en la comprensión de oraciones, éstas son de carácter leve y son menores que las observadas en otras variantes (e.g., APP-nf/a) (Peelle et al., 2008). En comparación con la APP-nf/a, la gramática está relativamente conservada durante la producción lingüística, aunque en ocasiones se pueden observar errores paragramaticales (e.g., uso inadecuado de palabras de clase cerrada) (Gorno-Tempini et al., 2011).

Afasia Progresiva Primaria, Variante Logopénica (APP-l).

La APP-l se caracteriza principalmente por una alteración en la recuperación de palabras y en la repetición de frases y oraciones (Gorno-Tempini et al., 2004, 2011). La alteración en la recuperación de palabras puede ser observada durante el discurso espontáneo y en tareas de denominación (Gorno-Tempini et al., 2008). La producción del habla puede ser pausada y vacilante por las dificultades para acceder a la palabras y es usual encontrar errores fonológicos durante el discurso (Wilson et al., 2010). Sin embargo, a diferencia de los pacientes con APP-nf/a, los pacientes con esta variante presentan una mayor tasa de fluidez y ausencia de agramatismo (Gorno-Tempini et al., 2008; Wilson et al., 2010). La naturaleza de la anomia de esta variante es diferente a la observada en la APP-s. En los pacientes con APP-l la anomia es menos grave y los errores son de tipo fonológico (Leyton et al., 2019). Estas características llevan a suponer que la anomia no es causada por una degradación del conocimiento semántico, sino por una dificultad en el acceso lexical; de hecho, los pacientes no tienen dificultades en la comprensión de palabras aisladas, ni en el conocimiento de los objetos (Gorno-Tempini et al., 2004).

La alteración en la repetición de frases y oraciones es otro signo clínico de esta variante. Las dificultades en este dominio son mayores a las observadas en la APP-nf/a (Leyton et al., 2014). Los errores observados durante la repetición incluyen parafasias fonológicas y la omisión o sustitución de palabras dentro de oraciones de larga extensión (Gorno-Tempini et al., 2004).

Se ha propuesto que los errores fonológicos observados durante el lenguaje espontáneo, y en las tareas de repetición y denominación son consecuencia de alteraciones del circuito fonológico de la memoria operativa (Gorno-Tempini et al., 2008). Esta hipótesis también es soportada por estudios que demuestran que los pacientes con APP-l tienen mayores dificultades

para escribir y deletrear pseudopalabras que palabras, alteraciones en la repetición de oraciones que no dependen de información semántica (Lukic et al., 2019) y por estudios que sugieren una asociación entre la APP-l y el antecedente de trastornos del aprendizaje como la dislexia (Miller et al., 2013).

Afasia Progresiva Primaria, Variante Mixta (APP-m).

Algunos estudios sugieren que un número de casos con APP no cumplen los criterios sugeridos en el 2011. En el 2012, se propuso una variante "mixta" para describir casos que presentan tanto agramatismo en la producción del lenguaje, como deterioro en la comprensión de palabras desde el inicio del cuadro clínico (Mesulam et al., 2009, 2012; Mesulam y Weintraub, 2014).

Tabla 2

Características del Lenguaje en la Afasia Primaria Progresiva (APP)

	APP variante no Fluente (APP-nf/a)	**APP variante semántica (APP-s)**	**APP variante logopénica (APP-l)**
Lenguaje espontáneo/fluidez	No fluente, con esfuerzo**	Relativamente fluente, sin errores articulatorios, pero vacío en su contenido**	Relativamente fluente, pero con marcados bloqueos anómicos en el discurso**
• Errores en el habla	Fonológicos	Semánticos	Fonológicos **
• Apraxia del habla	Puede estar presente	Ausente	Ausente
• Gramática	Agramatismo**	Conservada**	Conservada**
Comprensión	Relativamente buena	Alterada	Relativamente buena
• Palabras	Conservada**	Alterada**	Conservada**
• Oraciones	Alterada por dificultades gramaticales**	Conservada en mayor medida	Conservada en mayor medida
Denominación	Alterada	Alterada**	Alterada**
• Errores en denominación	Fonológicos y/o errores fonéticos	Semánticos (coordinados, supraordinados, no respuesta)	Fonológicos** Constantes bloqueos anómicos
• Conocimiento de los objetos	Conservado	Alterado**	Conservado

Repetición	Puede estar comprometida Dificultad para palabras multisilábicas y con complejidad articulatoria	Conservada en mayor medida**	Alterada Mayor dificultad para oraciones con extensa longitud**
• Errores en repetición	Fonológicos y/o errores fonéticos	-------	Fonológicos
continuación			
Lectura	No fluente, con esfuerzo	Alexia de superficie**	Conservada
Escritura	Agramática y con errores fonológicos	Agrafia de superficie**	Conservada, pero puede omitir elementos en oraciones al dictado de larga longitud.

Nota. APP: Afasia Primaria Progresiva. **Característica clínica sugerida en los criterios diagnósticos. Tabla tomada de Bocanegra y Lopera, 2021.

Características Neuropsicológicas Asociadas y Evolución Clínica

Como es de esperarse, en la medida en que avanza el cuadro clínico, el deterioro cognitivo de los pacientes con APP se generaliza a otros dominios cognitivos, lo que conlleva a una mayor afectación funcional (Funayama et al., 2019; Hsieh et al., 2012; Le Rhun et al., 2005).

Se ha informado que durante el curso clínico, los pacientes con APP-nf/a desarrollan cambios en algunos componentes de las funciones ejecutivas (Libon et al., 2009) y cambios en el comportamiento (Banks y Weintraub, 2008). Los pacientes con APP-s muestran un mejor desempeño en tareas visoespaciales y ejecutivas al compararse con las otras variantes (Butts et al., 2015). Sin embargo, estos pacientes presentan mayor frecuencia de cambios comportamentales, pero menores a los informados en pacientes con demencia fronto-temporal variante conductual (Rosen et al., 2006).

Los pacientes con APP-l también presentan un deterioro cognitivo que compromete varios dominios (Owens et al., 2018). Estos pacientes tienen un menor desempeño en tareas viso-espaciales, ejecutivas y de memoria cuando se comparan con el de los pacientes de otras variantes (Butts et al., 2015; Watson et al., 2018). También se ha informado que la tasa anual de deterioro cognitivo en la APP-l es dos veces mayor a la encontrada en las otras variantes; aunque la memoria puede estar afectada desde fases iniciales del cuadro clínico, los dominios cognitivos que declinan más rápido sobre el tiempo son la atención y las habilidades visoespaciales (Foxe et al., 2021). En esta misma línea se ha propuesto que estos pacientes pueden evolucionar rápidamente a la demencia (Funayama et al., 2019).

Características Clínicopatológicas

Desde el punto de vista clínico-patológico, se ha sugerido que la mayoría de los casos de APP-nf/a están asociados a degeneración lobar frontotemporal (DLFT)-tau, y en menor medida a patología DLFT con agregados de proteína TDP-43 (DLFT-TDP) y a patología tipo EA

(Harris et al., 2013; Mesulam, Weintraub et al., 2014). La APP-s se ha asociado principalmente a DLFT-TDP y en menor frecuencia a DLFT-tau y a patología tipo EA (Bergeron et al., 2018; Mesulam, Weintraub, et al., 2014). Finalmente, la mayoría de los casos de la APP-l se han asociado a patología EA, aunque otros estudios han reportado una menor proporción de casos con patología DLFT (Mesulam et al., 2008).

2. Propuesta Clasificación de las Afasias de Alfredo Ardila (2010)

En el año 1996, Benson y Ardila propusieron una clasificación de las afasias basada en la integración de elementos planteados por la escuela Luriana y por el Grupo de Boston. Esta clasificación estuvo basada en dos criterios anatómicos: 1. La afasia puede ser pre-rolándica o post-rolándica y 2. Puede ser de localización perisilviana o extrasilviana. Un aspecto novedoso de esta clasificación fue la introducción de subtipos de afasias (e.g., Wernicke tipo I o II, Broca tipo I o II, etc.) (Benson y Ardila, 1996).

Influenciado por las ideas de Roman Jakobson y Alexander Luria, Ardila presenta en el año 2010 una reformulación de su modelo inicial (Ardila, 2010). Este nuevo modelo, el autor retoma la distinción planteada por Jakobson respecto a los dos ejes fundamentales del lenguaje: por un lado, el *eje paradigmático* asociado a la selección de las palabras y por el otro, *el eje sintagmático* asociado a la contigüidad o secuenciación. Así mismo, retomó la clasificación de las afasias propuesta por Luria (quien a su vez desarrolló las ideas de Jakobson) en la que se plantea que el trastorno de la *selección* puede darse a nivel de los fonemas (afasia acústico-agnósica), de las palabras (afasia acústico amnésica) o de los significados (afasia amnésica), y el trastorno de la *secuenciación* puede darse a nivel de las palabras (afasia motora eferente) o de las oraciones (afasia dinámica).

Ardila propone entonces que el término afasia hace referencia tanto a los trastornos primarios de lenguaje (que alteran el nivel fonológico, léxico, semántico y gramatical) como a los trastornos en los cuales no hay una afectación del lenguaje *per se*, sino que se afectan algunas habilidades requeridas para el uso del lenguaje. A partir de estos postulados, el autor propone una distinción entre afasias primarias, afasias secundarias y sugiere una tercera afasia de naturaleza disejecutiva (Ardila, 2010).

El grupo de afasias primarias o centrales estaría conformado por dos tipos básicos: la afasia de Wernicke y la Afasia de Broca. En su modelo, Ardila propone que el factor subyacente a la afasia de Wernicke sería un trastorno de la *selección* de los fonemas, las palabras o los significados; por lo tanto, algunas clases de afasia como la acústico-agnósica, acústico- amésica, amnésica, anómica o sensorial transcortical podrían ser subtipos de este primer gran síndrome afásico. Por otro lado, el factor subyacente a la afasia de Broca sería un trastorno de la *secuenciación* de los elementos expresivos del habla y de la sintaxis, lo que daría lugar a la apraxia del habla y al agramatismo.

El grupo de afasias secundarias o periféricas incluirían la afasia de conducción y la afasia del área motora suplementaria. La afasia de conducción sería explicada por un problema de desconexión o por un trastorno de naturaleza apráxica, y la afasia del área motora suplementaria por una dificultad en la iniciación y mantenimiento de la producción verbal. Finalmente, estaría un tercer tipo, la afasia disejecutiva, en la cual no se puede usar apropiadamente el lenguaje por un trastorno en el control ejecutivo del mismo. La Tabla 3 presenta la clasificación de Afasias de Ardila propuesta en el 2010.

Tabla 3

Propuesta de Clasificación de las Afasias Sugerida por Ardila (2010)

Tipo de Afasia	Trastorno Subyacente
Afasias primarias (centrales)	
Afasia de Wernicke	Trastorno de la selección: Nivel fonológico Nivel Léxico Nivel Semántico
Afasia de Broca	Trastorno de la Secuenciación de los elementos expresivos a nivel fonético (apraxia del habla) y sintáctico (agramatismo)
Afasias secundarias (periféricas)	
Afasia de Conducción	Desconexión o Apraxia ideomotora verbal
Afasia del área motora suplementaria	Iniciación y mantenimiento de la producción verbal voluntaria
Afasia Disejecutiva	
Afasia motora transcortical	Control ejecutivo del lenguaje

3. Aproximación de la APP al Modelo Propuesto por Alfredo Ardila: Ilustración de Casos

Tradicionalmente, las diferentes clasificaciones de las afasias se han fundamentado en el análisis de las características lingüísticas de pacientes con enfermedades neurológicas de naturaleza focal (e.g., accidente cerebro vascular, tumores, trauma de cráneo focal, etc.) y no en el de pacientes con deterioro progresivo del lenguaje de etiología neurodegenerativa.

Dada la naturaleza neurodegenerativa de la APP, reconocemos que no es posible superponer la clasificación de este tipo de afasia con las de otras clasificaciones (e.g., Boston, Ardila, etc.). Sin embargo, a pesar que los diferentes tipos de afasias sean de etiologías diferentes y tengan alteraciones en sitios anatómicos parcialmente distintos, es posible suponer que las afasias planteadas en los diferentes tipos de clasificaciones puedan compartir elementos comunes al comprometer la misma red del lenguaje.

A pesar de estas consideraciones, nosotros creemos que los modelos teóricos de la organización cerebral del lenguaje y la semiología de las afasias propuesta por Ardila nos permiten tener una mejor aproximación clínica del paciente afásico, independiente de la etiología. De hecho, los conceptos relacionados con trastornos de la *selección vs*. trastornos de la *secuenciación* y la clasificación entre afasias *primarias vs*. *secundarias* se pueden extrapolar a la clasificación de la APP y a la semiología observada en las diferentes variantes. A continuación, intentaremos articular los aspectos clínicos de las tres variantes de APP con la propuesta de clasificación de afasias Ardila, a partir de la ilustración de aspectos semiológicos de tres casos clínicos.

APP nf/a: ¿Un Trastorno de la Secuenciación?

Como fue mencionado anteriormente, las dos características principales de la APP-nf/a son la alteración en la fluidez verbal y/o el agramatismo. De la misma manera, los pacientes con afasia de Broca presentan un lenguaje espontáneo no fluido, con dificultades articulatorias y alteraciones gramaticales.

Desde el modelo de Ardila, la afasia de Broca constituye una afasia primaria, es decir, es un trastorno que compromete funciones lingüísticas *per se*. Siguiendo los postulados de Jakobson y de Luria, el autor plantea que el defecto subyacente en esta afasia es una alteración de la *secuenciación*, esto es, un trastorno que compromete el eje sintagmático. Para Ardila, el trastorno de la secuenciación incluye los elementos expresivos tanto a nivel fonético como a nivel sintáctico; en consecuencia, los pacientes con afasia de Broca, manifiestan dos características principales: la apraxia del habla y agramatismo. Esta propuesta está en consonancia con la idea que el área de Broca, más que ser un área encargada de la "producción del lenguaje", tiene funciones más complejas. De esta manera, se ha propuesto que el área de Broca participa en la secuenciación de los elementos motores y expresivos del lenguaje (Ardila y Bernal, 2007), tiene funciones gramaticales (Ardila, 2012), permite la unión de los elementos del lenguaje (Hagoort, 2005), participa en el procesamiento de verbos, tiene un rol en la generación y extracción del significado de las acciones (Fadiga y Craighero, 2006) entre otros.

Aproximación Clínica: Caso 1.

En los pacientes con APP-nf/a, el trastorno de la secuenciación es posible observarlo a través del análisis lingüístico en tareas de producción oral y escrita. Para ilustrar esta variante, presentamos el caso de una paciente femenina, de 66 años de edad, con educación técnica, quien consultó por problemas del lenguaje de curso progresivo de tres años de evolución. Se encontró una paciente alerta, orientada en tiempo y espacio, sin mayores problemas de memoria episódica, pero con marcado compromiso del lenguaje expresivo. Se observó un deterioro significativo en la fluidez, con apraxia del habla y marcados errores gramaticales.

La Tabla 4 ilustra el agramatismo de la paciente en una muestra de lenguaje oral y escrito. Como se observa en la sección 4-a, la paciente no logró describir de forma fluida una escena (lámina del robo de galletas). La fluidez del lenguaje no sólo se vio afectada por las dificultades en la *secuenciación* de los movimientos requeridos para el habla (apraxia del habla), sino también por las alteraciones en la *secuenciación* de los elementos sintácticos. En este último punto, la paciente no logró construir oraciones, presentó un lenguaje telegráfico debido a que sólo pudo emitir algunas palabras de contenido y omitió palabras de función; también se observaron errores fonéticos y parafasias de predominio fonológico. En la misma línea, las alteraciones en la s*ecuenciación* se observaron en tareas de producción escrita (ver sección 4-b). Por lo tanto, como expone Ardila, las dificultades observadas en la secuenciación de los elementos expresivos del habla y de la sintaxis conforman un cuadro clínico de apraxia del habla y agramatismo.

Otras características que apoyan el agramatismo fueron la menor producción de verbos (en comparación con sustantivos) y la presencia de errores morfológicos. Como se observa en la sección 4-c, durante el discurso oral la paciente presentó errores de concordancia de género, tiempo, número y persona; este tipo de errores también se observaron en durante la producción escrita. Tanto los errores sintácticos como morfológicos siguieren un franco deterioro gramatical en este caso. Para una referencia completa del caso ver Bocanegra y Lopera (2021).

Tabla 4

Agramatismo Observado en un Caso de APP-nf/a

CASO DE UNA PACIENTE CON APP-nf/a
Caso clínico Grupo de Neurociencias de Antioquia (Adaptado de Bocanegra y Lopera, 2021)

Lámina del robo de galletas, Test de Boston para el diagnóstico de las afasias



(a). Lenguaje oral (descripción de lámina)	**(b) Lenguaje escrito (a partir de la lámina)**	**(c) lenguaje conversacional y escrito**
"Eh, eh, contina, bebe, la platos y… cayó al…[ininteligible]. Galletas, lacena, cortina. Ah… [ininteligible]. La regó, la rogó". **Evaluador**: ¿Cómo se llama el lugar donde están? **Paciente:** *En la cocina* **Evaluador:** ¿Qué está haciendo la señora? **Paciente**: *Lavla platos* **Evaluador:** ¿Qué están haciendo los niños? **Paciente:** (Ininteligible)	La están cocina La están la locina EL niño la galleta	**Evaluador:** ¿A qué se dedicaba antes? **Paciente:** *Antes de pensionarse me dedico a las manualidades.* **Evaluador:** ¿Ha tenido cambios en la escritura? **Paciente:** *Le ha cambiado muy pequeñita.* **Evaluador:** ¿Cómo está su memoria? **Paciente:** *Antes de los 5 años, tiene memoria yo* *Escritura de oración (espontánea)* El Hija ama la mamá

Aproximación Anatómica.

Desde el punto de vista anatómico, aunque no existe consenso sobre la topografía exacta asociada a la afasia de Broca, se ha propuesto que las lesiones circunscritas a la tradicional "área de Broca" (e.g., BA 44 y BA45) son necesarias pero insuficientes para producir el cuadro clínico de la afasia de Broca. De hecho, se ha propuesto cambiar el término área de Broca por "complejo de Broca" para señalar un área mucho más extensa que incluye el área BA44, BA45, BA46, BA47, ínsula y conexiones a estructuras subcorticales (Bernal et al., 2015; Hagoort, 2005). Según Ardila, este complejo de Broca soportaría el sistema gramatical del lenguaje el cual está altamente correlacionado con la habilidad de representar acciones, y es probable que haya

aparecido en la historia de los homínidos con la habilidad de secuenciar los movimientos articulatorios del habla (Ardila, 2012).

De forma similar a la afasia de Broca, el patrón de atrofia en la APP-nf/a compromete estructuras fronto-insulares de predominio izquierdo, que incluye el giro frontal inferior, la ínsula, y puede extenderse hacia el córtex prefrontal dorso-lateral y temporo-parietal izquierdo (Gorno-Tempini et al., 2004; Mesulam et al., 2009; Peelle et al., 2008; Rogalski et al., 2011). También se ha descrito que los pacientes con APP-nf/a que cursan con apraxia del habla pueden mostrar atrofia en el córtex motor y en el área motora suplementaria (Josephs et al., 2006). La superposición anatómica entre estas dos condiciones podría explicar la presencia de elementos clínicos comunes. Así mismo, estas estructuras hacen parte de la corriente dorsal de los modelos actuales de ruta dual del procesamiento lingüístico (Hickok y Poeppel, 2007).

APP-s: ¿Un Trastorno de la Selección?

En apartados anteriores se enfatizó que el problema principal del paciente con APP-s es la degradación del conocimiento semántico, lo que conlleva a un cuadro anómico y a una alteración en la comprensión de palabras aisladas.

Aunque no es posible equiparar la APP-s con las afasias planteadas en otros modelos (e.g., grupo de Boston), ésta puede compartir algunas características observadas en la Afasia de Wernicke. Los pacientes con este cuadro también tienen dificultades en la comprensión de palabras, pero a diferencia de la APP-s también tienen alteraciones en la comprensión de estructuras gramaticalmente complejas, en la repetición, la lectura y la escritura.

No obstante, el modelo planteado por Ardila ofrece otra posibilidad de interpretación clínica. En línea con los planteamientos de Jakobson y de Luria, Ardila considera la afasia de Wernicke como un trastorno primario del lenguaje que compromete el eje paradigmático, esto es, un trastorno en la *selección* de fonemas, palabras o significados. Por lo tanto, los pacientes con afasia de Wernicke pueden presentar tres defectos subyacentes: 1. Defectos en la discriminación de fonemas, 2. Alteraciones de la memoria de las palabras y 3. Defectos en las asociaciones léxico-semánticas. A partir de lo anterior, es posible encontrar subtipos de afasia de Wernicke como la afasia acústico-agnósica, afasia acústico amnésica, afasia amnésica, nominal o extrasilviana sensorial (Ardila, 2010).

Aproximación Clínica: Caso 2.

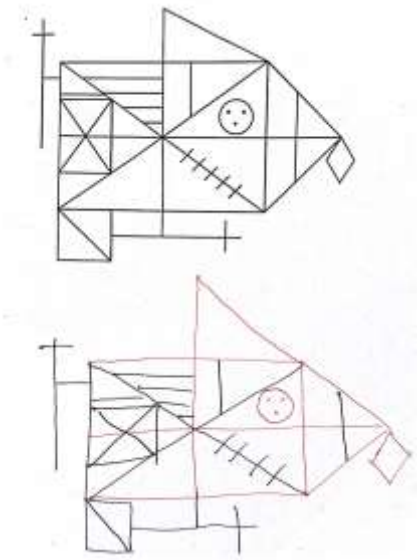
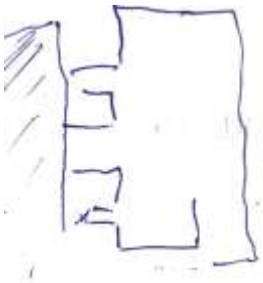
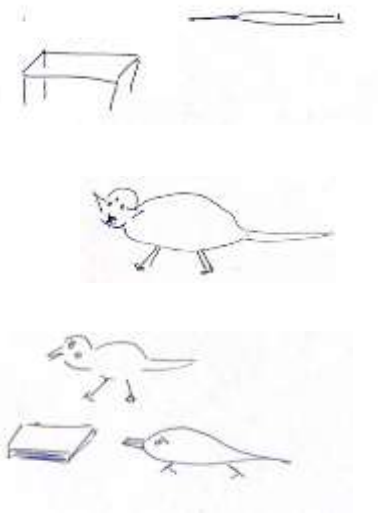
Siguiendo el modelo de Ardila, se podría plantear que los pacientes con APP-s podrían presentar un trastorno en la selección de las palabras y principalmente de los significados. Esta dificultad puede ser observada en el tipo de errores lingüísticos que presentan los pacientes con esta variante. Para ilustrar el trastorno de la *selección,* presentamos el caso de un paciente de 77 años, universitario en medicina veterinaria. Desde hace tres años comenzó a presentar dificultad para encontrar palabras y, posteriormente, su familia notó que el paciente empezó a preguntar por el significado de las cosas; asimismo comenzaron a observar dificultades en la comprensión. En contraste, el paciente podía hablar de forma fluida y sin dificultades articulatorias, podía recordar con facilidad hechos que habían sucedido y tenía buena capacidad atencional.

La tabla 5 muestra los errores semánticos de un paciente con APP-s en tareas de fluidez, denominación y comprensión. Como se observa en la sección 5-a y 5-b, aunque el paciente pudo

realizar de forma adecuada tareas viso-construccionales, no pudo realizar el dibujo de una casa a la orden verbal. A la consigna “dibuje una casa” respondió: “¿una casa, como así?, después de instrucciones reiteradas dibujó “su casa”. Así mismo, cuando se le pidió dibujar algunos animales (sección 5-c) se observó la degradación de algunos elementos semánticos (por ejemplo, los animales cuadrúpedos los dibujó con dos patas) y ante el dibujo de un pescado respondió “¿pescado?, no me acuerdo cómo es”, y finalmente, realizó un pescado con dos patas. En tareas de denominación por confrontación visual pudo decir el nombre de 2/15 de dibujos (ver sección 5-d), con presencia de errores semánticos y respuestas inconexas; la anomia también se observó por confrontación auditiva (ver sección 5-e). Asimismo, en las tareas de fluidez semántica el paciente sólo logró decir un animal en 60 segundos (ver sección 5-f) y no pudo definir algunas palabras concretas y abstractas (ver sección 5-g). Siguiendo el modelo de Ardila, este tipo de errores ilustran un trastorno grave de la memoria de las palabras y de las asociaciones léxico-semánticas.

Tabla 5

Degradación de Conocimiento Semántico Observado en un Caso de APP-s

CASO DE UN PACIENTE CON APP-s **Caso clínico Grupo de Neurociencias de Antioquia**		
(a) Copia de la figura compleja de Rey	**(b) Dibujo de una casa a la orden verbal**	**(c) Dibujo de objetos y animales a la orden verbal:** mesa, lápiz, gato, perro, libro, pez
		

Continuación

(d) Desempeño en tareas de denominación por confrontación visual **Árbol**—> acueducto **Silbato** —> esto habla, pero no sé cómo se llama **Flor** —> árbol **Volcán**—> es horrible **Camello** —> yo lo sabía, se me olvidó **Armónica** —> para orinar **Pinzas** —> para poner cosas **Dominó** —> para coser con el otro	*(e)* Desempeño en tareas de denominación por confrontación auditiva. *¿Dónde miramos la hora?:* "aquí, en este (señala el reloj)" *¿Para qué sirve una navaja?:* "Pero que es, no me acuerdo" *¿Para qué se usa un lápiz ¿*: "Para arreglar cosas"
(f) Tarea de fluidez semántica (60") *Vaca* *¿Cómo se llaman? los que son con G* *Sonidos* *Hugo*	**(g) Comprensión de palabras aisladas** **Avión**—> para arriba, llega todos los días para arriba **Manzana** —> para comer **Finalizar**—> para uno coger en el cerebro **Guante**—> no sé qué es **Armar**—> coger cosas **Remordimiento**—> preciso para uno

Aproximación Anatómica.

El compromiso del lóbulo temporal parece crucial para el desarrollo de la APP-s y de la Afasia de Wernicke. Sin embargo, se pueden señalar algunas diferencias que pueden explicar la variabilidad entre ambos cuadros clínicos. Los pacientes con APP-s presentan principalmente un patrón de atrofia que compromete el lóbulo temporal anterior (LTA) de predominio izquierdo (Gorno-Tempini et al., 2004; Hodges et al., 1992; Rohrer et al., 2009; Wicklund et al., 2014), el cual se correlaciona con el deterioro en la memoria semántica (Mummery et al., 2000). Incluso se ha propuesto que esta estructura funciona como centro ("hub") amodal, con conexiones a otras zonas corticales cuyo rol principal estaría asociado a la representación conceptual y por lo tanto a la memoria semántica (Patterson et al., 2007). Aunque la APP-s se ha asociado con atrofia del LTA de predominio izquierdo (Gorno-Tempini et al., 2011), una menor proporción de pacientes puede presentar una atrofia más pronunciada del lado derecho asociada a prosopoagnosia y cambios de comportamiento (Chan et al., 2009; Thompson et al., 2003).

Por otro lado, los pacientes con afasia de Wernicke tienen un compromiso del lóbulo temporal que se extiende hacia zonas posteriores que incluyen la porción posterior y superior y en algunos casos hay compromiso del fascículo arqueado. Respecto al modelo propuesto por Ardila, los diferentes tipos de afasia de Wernicke estarían asociados a un sistema léxico semántico que involucra un área central (BA 41, BA42, BA21, BA22) relacionada con los procesos de comprensión y un área extendida (BA 39, BA 40, BA37, BA38, BA20) relacionada con los procesos de asociación (Ardila et al., 2016). Todas estas estructuras anatómicas hacen parte de la corriente ventral de modelos de ruta dual de procesamiento lingüístico (Hickok y Poeppel, 2007).

APP-l: ¿Un trastorno Secundario o Mixto?

Como se discutió previamente, las dos características de APP-l son las dificultades en la recuperación de las palabras durante el lenguaje oral y la alteración en la repetición de oraciones debido a un déficit en el componente fonológico de la memoria operativa. Entonces, la manifestación clínica es un lenguaje semi-fluido, anómico, con dificultades en la repetición y presencia de errores fonológicos. Siguiendo la clasificación tradicional, estas mismas características pueden ser observadas en la afasia de conducción.

En la propuesta de Ardila, la afasia de conducción constituye un trastorno secundario porque puede ser considerado como síndrome de desconexión. Es decir, el lenguaje *per se* no está afectado, sino que existe un deterioro en la habilidad para reproducir la información que el paciente ha escuchado. Según el autor, otra posibilidad sería entender este tipo de afasia como una "apraxia verbal" lo que explicaría las vacilaciones en el lenguaje oral y la presencia de errores fonológicos (Ardila, 2010).

Como fue mencionado anteriormente, en la APP-l los defectos en la repetición de oraciones y la presencia de errores fonológicos tanto en el lenguaje espontáneo como en tareas de denominación y repetición, se atribuyen a una alteración del componente fonológico de la memoria operativa. En consecuencia, esta perspectiva también estaría señalando no un defecto lingüístico *per se* sino un trastorno secundario. Una posición contraria, proviene de estudios en los cuales analizan otros niveles lingüísticos en los pacientes con APP-l. De hecho se ha propuesto que hay un grupo de pacientes con esta variante que presentan anomia pero que no tienen trastornos en la repetición (Mesulam, Rogalski et al., 2014). Entonces, estos hallazgos sugieren que los pacientes con esta variante también presentan alteraciones en dominios lingüísticos *per se*, específicamente los relacionados al acceso lexical.

Aproximación Clínica: Caso 3.

Para ilustrar las dificultades en el acceso lexical y las relacionadas con la memoria operativa, presentamos el caso de una paciente de 63 años, con 11 años de escolaridad, quien consultó por dificultades de un año de evolución, para encontrar palabras y dificultades "en la pronunciación."

La tabla 6 muestra la ejecución de la paciente con APP-l en diferentes tareas del lenguaje. Como se observa en la sección 6-a, la paciente presentó un discurso espontaneo fluido, con algunas vacilaciones y pausas para encontrar las palabras. La sección 6-b y 6-c muestra los errores fonológicos observados en tareas de denominación y de repetición. Adicionalmente, la paciente presentó dificultad en la repetición de oraciones de larga longitud que son dependientes de la memoria operativa, acompañada de errores fonológicos. Las dificultades en la memoria operativa fueron corroboradas en otro tipo de test (ver sección 6-d).

Si se asume la postura que las dificultades en esta variante son secundarias a un problema de la memoria operativa, entonces sería posible clasificarla en palabras de Ardila como una "afasia secundaria", pero a diferencia de la propuesta del autor, no sería explicada como un síndrome de desconexión o apráxico. Sin embargo, dado que estos pacientes pueden presentar una anomia lexical, entonces también se podría plantear bajo el modelo de Ardila como un trastorno primario en la selección de las palabras. Otra opción sería considerar esta variante como un trastorno mixto (e.g., afasia de conducción + afasia anómica). Para una referencia completa del caso, ver Bocanegra y Lopera, (2021).

Tabla 6

Alteraciones Lexicales, Fonológicas y de Memoria Operativa Observadas en un Caso de APP-l

CASO DE UN PACIENTE CON APP-l
Caso clínico Grupo de Neurociencias de Antioquia (Adaptado de Bocanegra & Lopera, 2021)

***(a)* Muestra de habla. Lámina del robo de galletas, Test de Boston para el diagnóstico de las afasias (TBDA)**



"La mamá está lavando los platos, los está secando y, se distrajo, y la llave del agua estaba abierta y cayó al piso. Los hi…los hi.. los hijitos estaban en una butaca cogiendo unas galletas, y estaban, estaban con riesgo de caerse".

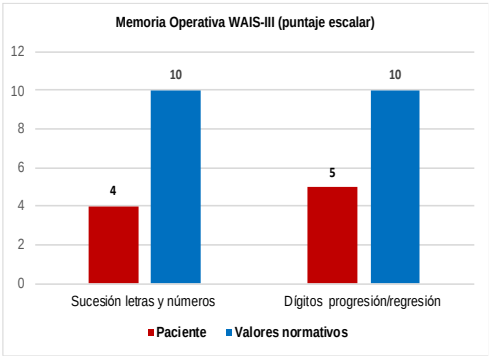
***(b)* Ejemplo de errores fonológicos en el Test de vocabulario de Boston**

Rinoceronte —> *Rinocerante, renisorante, rocinerante, riso, risonarizante, renisoren, rinocerante, rinoceronte.*
Iglú: —> *una trio, no, donde están los que se mueren de frío. Es una tribu, itrí, itrú. Espéreme un momento, es un Iglú.*
Pirámide —> *peri, perímede, perimade, pirade, una pirada, piradame, una pirámide.*
Acordeón —> *cordeon, acordeon*
Esfinge —> *aragon,*
Yugo —> *yumbo, yugo*
Regadera —> *rejade, ro, re, una regadera*

***(c)* Ejemplo de errores fonológicos/fonéticos y de memoria operativa en una tarea de repetición de oraciones**

Católico apostólico —> *católico post, poda.*
Abre la pesada puerta de roble —> *abre la... la puerta, no sé.*
Lo abre en la página de deportes para ver los resultados de los partidos —> *lo abre en el periodo para ver como fueron los partidos.*
El flan tiene frutillas y frambuesas —> *El flan tiene fritillas y fresas.*
Bruno y Jorge recogieron cerezas en el bosque de Chile —> *Brini, Brune, fueron a coger frutas en la selva*.

(d) Desempeño en tareas de memoria operativa



Aproximación Anatómica.

Aunque clásicamente se ha asociado el fascículo arqueado con la afasia de conducción, también se ha planteado que otras fibras que conectan regiones posteriores con anteriores como el fascículo longitudinal superior, también juegan un rol en la repetición. Asimismo, otros autores han argumentado que las limitaciones en la memoria verbal a corto plazo que explicarían los déficits en la repetición están asociados a lesiones en el lóbulo parietal inferior. Por otro lado, el patrón de atrofia en la APP-l compromete estructuras del córtex temporal posterior y lóbulo parietal inferior de predominio izquierdo (Gorno-Tempini et al., 2004). Estas alteraciones estructurales son también características de pacientes con afasia anómica.

Conclusiones

En los últimos años, el conocimiento de la APP ha crecido considerablemente, lo que ha llevado a sugerir variantes clínicas y establecer sus propios criterios de clasificación diagnóstica. Al tratarse de una enfermedad neurodegenerativa, los criterios actuales de clasificación diagnóstica de la APP no tienen una correspondencia con otros sistemas de clasificación de afasias (e.g., clasificación de Boston basadas en pacientes con ACV). Sin embargo, nosotros consideramos que la propuesta de clasificación de Ardila comparte algunos elementos comunes con la clasificación de la APP y ofrece elementos clínicos que ayudan a explicar aspectos lingüísticos de las tres variantes de la APP. Específicamente, los trastornos de la secuenciación presentes en la afasia de Broca son similares a los observados en la APP-nf/a; los trastornos de la selección asociados a la afasia de Wernicke son semejantes a los observados en la APP-s; y de forma hipotética, en la APP-l pueden observarse trastornos tanto en la selección como otros defectos secundarios observados en otro tipo de afasias (e.g., Afasia de conducción). Por lo tanto, aunque somos conscientes que se tratan de clasificaciones independientes, consideramos que los modelos teóricos de la organización cerebral del lenguaje y la semiología de las afasias propuesta por Ardila nos permiten una mejor aproximación clínica-semiológica del paciente afásico, independiente de la etiología.

Referencias

Ardila, A. (2010). A proposed reinterpretation and reclassification of aphasic syndromes. Aphasiology, 24(3), 363-394. https://psycnet.apa.org/doi/10.1080/02687030802553704

Ardila, A. (2012). Interaction between lexical and grammatical language systems in the brain. *Physics of Life Reviews, 9*(2), 198-214. https://doi.org/10.1016/j.plrev.2012.05.001

Ardila, A., y Bernal, B. (2007). What can be localized in the brain? Toward a "factor" theory on brain organization of cognition. *International Journal of Neuroscience, 117*(7), 935-969. https://doi.org/10.1080/00207450600912222

Ardila, A., Bernal, B., y Rosselli, M. (2016). How extended is Wernicke's area? Meta-analytic connectivity study of BA20 and integrative proposal. *Neuroscience Journal, 2016*, ID 4962562. https://doi.org/10.1155/2016/4962562

Ardila, A., y Rosselli, M. (1987). Alteraciones de la lectura, la escritura y el cálculo. En J. Bustamante, F. Lopera, y J. Rojas (Eds.), *El lenguaje* (pp. 172-203). Prensa Creativa.

Ash, S., McMillan, C., Gunawardena, D., Avants, B., Morgan, B., Khan, A., Moore, P., Gee, J., y Grossman, M. (2010). Speech errors in progressive non-fluent aphasia. *Brain & Language*, *113*(1), 13-20. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2009.12.001

Banks, S. J., y Weintraub, S. (2008). Neuropsychiatric symptoms in behavioral variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 21*(2), 133-141. https://doi.org/10.1177/0891988708316856

Benson, D. F., y Ardila, A. (1996). Aphasia: A clinical perspective. Oxford University Press on Demand.

Bergeron, D., Gorno-Tempini, M. L., Rabinovici, G. D., Santos-Santos, M. A., Seeley, W., Miller, B. L., Pijnenburg, Y., Keulen, M. A., Groot, C., van Berckel, B. N. M., van der Flier, W. M., Scheltens, P., Rohrer, J. D., Warren, J. D., Schott, J. M., Fox, N. C., Sanchez-Valle, R., Grau-Rivera, O., Gelpi, E., Seelaar, H., … Ossenkoppele, R. (2018). Prevalence of amyloid-β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. A*nnals of Neurology, 84*(5), 729-740. https://doi.org/10.1002/ana.25333

Bernal, B., Ardila, A., y Rosselli, M. (2015). Broca's area network in language function: A pooling-data connectivity study. *Frontiers in Psychology, 6*, 687. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00687

Bocanegra, Y., y Lopera, F. (2021). Afasia Progresiva Primaria. En S. Rubio-Bruno y A. Ardila (Eds.), *La afasia por expertos* (pp. 45-75). Akadia.

Bustamante, J. (1987). Bases neuronanatómicas del lenguaje. En J. Bustamante, F. Lopera, y J. Rojas (Eds.), *El lenguaje* (pp. 41-69). Prensa Creativa.

Butts, A. M., Machulda, M. M., Duffy, J. R., Strand, E. A., Whitwell, J. L., y Josephs, K. A. (2015). Neuropsychological profiles differ among the three variants of primary progressive aphasia. *Journal of the International Neuropsychological Society, 21*(6), 429-435. https://doi.org/10.1017/S1355617715000399

Chan, D., Anderson, V., Pijnenburg, Y., Whitwell, J., Barnes, J., Scahill, R., Stevens, J. M., Barkhof, F., Scheltens, P., Rossor, M. N., y Fox, N. C. (2009). The clinical profile of

right temporal lobe atrophy. *Brain, 132*(Pt 5), 1287-1298. https://doi.org/10.1093/brain/awp037

Cousins, K. A., York, C., Bauer, L., y Grossman, M. (2016). Cognitive and anatomic double dissociation in the representation of concrete and abstract words in semantic variant and behavioral variant frontotemporal degeneration. *Neuropsychologia, 84*, 244-251. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.02.025

Fadiga, L., y Craighero, L. (2006). Hand actions and speech representation in Broca's area. *Cortex, 42*(4), 486-490. https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70383-6

Foxe, D., Irish, M., Hu, A., Carrick, J., Hodges, J. R., Ahmed, R. M., Burrell, J. R., y Piguet, O. (2021). Longitudinal cognitive and functional changes in primary progressive aphasia. *Journal of Neurology, 26*8(5), 1951-1961. https://doi.org/10.1007/s00415-020-10382-9

Funayama, M., Nakagawa, Y., Nakajima, A., Takata, T., Mimura, Y., y Mimura, M. (2019). Dementia trajectory for patients with logopenic variant primary progressive aphasia. *Neurological Science, 40*, 2573–2579 https://doi.org/10.1007/s10072-019-04013-z

Gorno-Tempini, M. L., Brambati, S. M., Ginex, V., Ogar, J., Dronkers, N. F., Marcone, A., Perani, D., Garibotto, V., Cappa, S. F., y Miller, B. L. (2008). The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology, 71*(16), 1227-1234. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da

Gorno-Tempini, M. L., Dronkers, N. F., Rankin, K. P., Ogar, J. M., Phengrasamy, L., Rosen, H. J., Johnson, J. K., Weiner, M. W., y Miller, B. L (2004). Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology, 55*(3), 335-346. https://doi.org/10.1002/ana.10825

Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., Ogar, J. M., Rohrer, J. D., Black, S., Boeve, B. F., Manes, F., Dronkers, N. F., Vandenberghe, R., Rascovsky, K., Patterson, K., Miller, B. L., Knopman, D. S., Hodges, J. R., Mesulam, M. M., y Grossman, M. 2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology, 76*(11), 1006-1014. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6

Grossman, M., Mickanin, J., Onishi, K., Hughes, E., D'Esposito, M., Ding, X. S., Alavi, A., y Reivich, M. (1996). Progressive nonfluent aphasia: Language, cognitive, and PET measures contrasted with probable Alzheimer's disease. *Journal of Cognitve Neuroscience, 8*(2), 135-154. https://doi.org/10.1162/jocn.1996.8.2.135

Grossman, M., Rhee, J., y Moore, P. (2005). Sentence processing in frontotemporal dementia. *Cortex, 41*(6), 764-777. https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70295-8

Hagoort, P. (2005). On Broca, brain, and binding: A new framework. *Trends in Cognitive Science, 9*(9), 416-423. https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.07.004

Harris, J. M., Gall, C., Thompson, J. C., Richardson, A. M., Neary, D., du Plessis, D., Pal, P., Mann, D. M., Snowden, J. S., y Jones, M. (2013). Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurology, 81*(21), 1832-1839. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436070.28137.7b

Hickok, G., y Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience, 8*(5), 393-402. https://doi.org/10.1038/nrn2113

Hillis, A. E., Oh, S., y Ken, L. (2004). Deterioration of naming nouns versus verbs in primary progressive aphasia. *Annals of Neurology, 55*(2), 268-275. https://doi.org/10.1002/ana.10812

Hillis, A. E., Tuffiash, E., y Caramazza, A. (2002). Modality-specific deterioration in naming verbs in nonfluent primary progressive aphasia. *Journal of Cognitive Neuroscience, 14*(7), 1099-1108. https://doi.org/10.1162/089892902320474544

Hodges, J. R., Graham, N., y Patterson, K. (1995). Charting the progression in semantic dementia: Implications for the organisation of semantic memory. *Memory, 3*(3-4), 463-495. https://doi.org/10.1080/09658219508253161

Hodges, J. R., Patterson, K., Oxbury, S., y Funnell, E. (1992). Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain, 115* (Pt 6), 1783-1806. https://doi.org/10.1093/brain/115.6.1783

Hsieh, S., Hodges, J. R., Leyton, C. E., y Mioshi, E. (2012). Longitudinal changes in primary progressive aphasias: Differences in cognitive and dementia staging measures. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 34*(2), 135-141. https://doi.org/10.1159/000342347

Jefferies, E., y Lambon Ralph, M. A. (2006). Semantic impairment in stroke aphasia versus semantic dementia: A case-series comparison. *Brain, 129*(Pt 8), 2132-2147. https://doi.org/10.1093/brain/awl153

Josephs, K. A., Duffy, J. R., Strand, E. A., Whitwell, J. L., Layton, K. F., Parisi, J. E., Hauser, M. F., Witte, R. J., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Dickson, D. W., Jack, C. R., Jr, y Petersen, R. C. (2006). Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain, 129*(Pt 6), 1385-1398. https://doi.org/10.1093/brain/awl078

Joubert, S., Vallet, G. T., Montembeault, M., Boukadi, M., Wilson, M. A., Laforce, R. J., Rouleau, I., y Brambati, S. M. (2017). Comprehension of concrete and abstract words in semantic variant primary progressive aphasia and Alzheimer's disease: A behavioral and neuroimaging study. *Brain & Language, 170*, 93-102. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2017.04.004

Jung, Y., Duffy, J. R., y Josephs, K. A. (2013). Primary progressive aphasia and apraxia of speech. *Seminars in Neurology, 33*(4), 342-347. https://doi.org/10.1055/s-0033-1359317

Kertesz, A., y Harciarek, M. (2014). Primary progressive aphasia. *Scandinavian Journal of Psychology, 55*(3), 191-201. https://doi.org/10.1111/sjop.12105

Kertesz, A., Jesso, S., Harciarek, M., Blair, M., y McMonagle, P. (2010). What is semantic dementia?: A cohort study of diagnostic features and clinical boundaries. *Archives of Neurology, 67*(4), 483-489. https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.55

Lambon Ralph, M. A., Graham, K. S., Ellis, A. W., y Hodges, J. R. (1998). Naming in semantic dementia--what matters? *Neuropsychologia, 36*(8), 775-784. https://doi.org/10.1016/s0028-3932(97)00169-3

Lopera, F. (1987). Evaluación clínica de las afasias. En J. Bustamante, F. Lopera, y J. Rojas (Eds.), *El lenguaje* (pp. 113-135). Prensa Creativa.

Le Rhun, E., Richard, F., y Pasquier, F. (2005). Natural history of primary progressive aphasia. *Neurology, 65*(6), 887-891. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000175982.57472.84

Leyton, C. E., Landin-Romero, R., Liang, C. T., Burrell, J. R., Kumfor, F., Hodges, J. R., y Piguet, O. (2019). Correlates of anomia in non-semantic variants of primary progressive aphasia converge over time. *Cortex, 120*, 201-211. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.06.008

Leyton, C. E., Savage, S., Irish, M., Schubert, S., Piguet, O., Ballard, K. J., y Hodges, J. R. (2014). Verbal repetition in primary progressive aphasia and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease, 41*(2), 575-585. https://doi.org/10.3233/JAD-132468

Libon, D. J., Rascovsky, K., Powers, J., Irwin, D. J., Boller, A., Weinberg, D., McMillan, C. T., y Grossman, M. (2013). Comparative semantic profiles in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Brain, 136*(Pt 8), 2497-2509. https://doi.org/10.1093/brain/awt165

Libon, D. J., Xie, S. X., Wang, X., Massimo, L., Moore, P., Vesely, L., Khan, A., Chatterjee, A., Coslett, H. B., Hurtig, H. I., Liang, T. W., y Grossman, M. (2009). Neuropsychological decline in frontotemporal lobar degeneration: A longitudinal analysis. *Neuropsychology, 23*(3), 337-346. https://doi.org/10.1037/a0014995

Lukic, S., Mandelli, M. L., Welch, A., Jordan, K., Shwe, W., Neuhaus, J., Miller, Z., Hubbard, H. I., Henry, M., Miller, B. L., Dronkers, N. F., y Gorno-Tempini, M. L. (2019). Neurocognitive basis of repetition deficits in primary progressive aphasia. *Brain & Language, 194*, 35-45. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2019.04.003

Mayberry, E. J., Sage, K., y Ralph, M. A. (2011). At the edge of semantic space: The breakdown of coherent concepts in semantic dementia is constrained by typicality and severity but not modality. *Journal of Cognitive Neuroscience, 23*(9), 2240-2251. https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21582

Mendez, M. F., Kremen, S. A., Tsai, P. H., y Shapira, J. S. (2010). Interhemispheric differences in knowledge of animals among patients with semantic dementia. *Cognitive and Behavioral Neurology, 23*(4), 240-246. https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e3181f22448

Mesulam, M., Wicklund, A., Johnson, N., Rogalski, E., Léger, G. C., Rademaker, A., Weintraub, S., y Bigio, E. H. (2008). Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology, 63*(6), 709-719. https://doi.org/10.1002/ana.21388

Mesulam, M., Wieneke, C., Rogalski, E., Cobia, D., Thompson, C., y Weintraub, S. (2009). Quantitative template for subtyping primary progressive aphasia. *Archives of Neurology, 66*(12), 1545-1551. https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.288

Mesulam, M. M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of Neurology, 11*(6), 592-598. https://doi.org/10.1002/ana.410110607

Mesulam, M. M. (1987). Primary progressive aphasia--differentiation from Alzheimer's disease. *Annals of Neurology, 22*(4), 533-534. https://doi.org/10.1002/ana.410220414

Mesulam, M. M., Coventry, C. A., Bigio, E. H., Sridhar, J., Gill, N., Fought, A. J., Zhang, H., Thompson, C. K., Geula, C., Gefen, T., Flanagan, M., Mao, Q., Weintraub, S., y

Rogalski, E. J. (2022). Neuropathological fingerprints of survival, atrophy and language in primary progressive aphasia. *Brain, 145*(6), 2133-2148. https://doi.org/10.1093/brain/awab410

Mesulam, M. M., Rogalski, E. J., Wieneke, C., Hurley, R. S., Geula, C., Bigio, E. H., Thompson, C. K., y Weintraub, S. (2014). Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nature Reviews. Neurology*, 10(10), 554-569. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.159

Mesulam, M. M., y Weintraub, S. (2014). Is it time to revisit the classification guidelines for primary progressive aphasia? *Neurology, 82*(13), 1108-1109. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000272

Mesulam, M. M., Weintraub, S., Rogalski, E. J., Wieneke, C., Geula, C., y Bigio, E. H. (2014). Asymmetry and heterogeneity of Alzheimer's and frontotemporal pathology in primary progressive aphasia. *Brain, 137*(Pt 4), 1176-1192. https://doi.org/10.1093/brain/awu024

Mesulam, M. M., Wieneke, C., Thompson, C., Rogalski, E., y Weintraub, S. (2012). Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain, 135*(Pt 5), 1537-1553. https://doi.org/10.1093/brain/aws080

Miller, Z. A., Mandelli, M. L., Rankin, K. P., Henry, M. L., Babiak, M. C., Frazier, D. T., Lobach, I. V., Bettcher, B. M., Wu, T. Q., Rabinovici, G. D., Graff-Radford, N. R., Miller, B. L., y Gorno-Tempini, M. L. (2013). Handedness and language learning disability differentially distribute in progressive aphasia variants. *Brain, 136*(Pt 11), 3461-3473. https://doi.org/10.1093/brain/awt242

Mummery, C. J., Patterson, K., Price, C. J., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., y Hodges, J. R. (2000). A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Annals of Neurology, 47*(1), 36-45.

Montañez, P. (1987). Los síndromes afásicos. En J. Bustamante, F. Lopera, y J. Rojas (Eds,), *El lenguaje* (pp. 136-171). Prensa Creativa.

Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P. H., Albert, M., Boone, K., Miller, B. L., Cummings, J., y Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology, 51*(6), 1546-1554. https://doi.org/10.1212/wnl.51.6.1546

Owens, T. E., Machulda, M. M., Duffy, J. R., Strand, E. A., Clark, H. M., Boland, S., Martin, P. R., Lowe, V. J., Jack, C. R., Whitwell, J. L., y Josephs, K. A. (2018). Patterns of neuropsychological dysfunction and cortical volume changes in logopenic aphasia. *Journal of Alzheimer's Disease, 66*(3), 1015-1025. https://doi.org/10.3233/JAD-171175

Patterson, K., Nestor, P. J., y Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nature Reviews. Neuroscience, 8*(12), 976-987. https://doi.org/10.1038/nrn2277

Peelle, J. E., Troiani, V., Gee, J., Moore, P., McMillan, C., Vesely, L., y Grossman, M. (2008). Sentence comprehension and voxel-based morphometry in progressive nonfluent

aphasia, semantic dementia, and nonaphasic frontotemporal dementia. *Journal of Neurolinguistics, 21*(5), 418-432. https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2008.01.004

Reilly, J., Peelle, J. E., Antonucci, S. M., y Grossman, M. (2011). Anomia as a marker of distinct semantic memory impairments in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuropsychology, 25*(4), 413-426. https://doi.org/10.1037/a0022738

Rogalski, E., Cobia, D., Harrison, T. M., Wieneke, C., Weintraub, S., y Mesulam, M. M. (2011). Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia. *Neurology, 76*(21), 1804-1810. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821ccd3c

Rohrer, J. D., Warren, J. D., Modat, M., Ridgway, G. R., Douiri, A., Rossor, M. N., Ourselin, S., y Fox, N. C. (2009). Patterns of cortical thinning in the language variants of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology, 72*(18), 1562-1569. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a4124e

Rosen, H. J., Allison, S. C., Ogar, J. M., Amici, S., Rose, K., Dronkers, N., Miller, B. L., y Gorno-Tempini, M. L. (2006). Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasias. *Neurology, 67*(10), 1752-1756. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247630.29222.34

Snowden, J. S., Goulding, P. J., y Neary, D. (1989). Semantic dementia: A form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioural Neurology, 2*, 167-182.

Spatt, J. (2003). Arnold Pick's concept of dementia. *Cortex, 39*(3), 525-531. https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70262-4

Tetzloff, K. A., Utianski, R. L., Duffy, J. R., Clark, H. M., Strand, E. A., Josephs, K. A., y Whitwell, J. L. (2018). Quantitative analysis of agrammatism in agrammatic primary progressive aphasia and dominant apraxia of speech. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research, 61*(9), 2337-2346. https://doi.org/10.1044/2018_JSLHR-L-17-0474

Thompson, C. K., Cho, S., Hsu, C. J., Wieneke, C., Rademaker, A., Weitner, B. B., Mesulam, M. M., y Weintraub, S (2012). Dissociations between fluency and agrammatism in primary progressive aphasia. *Aphasiology, 26*(1), 20-43. https://doi.org/10.1080/02687038.2011.584691

Thompson, C. K., Lukic, S., King, M. C., Mesulam, M. M., y Weintraub, S. (2012). Verb and noun deficits in stroke-induced and primary progressive aphasia: The Northwestern Naming Battery. *Aphasiology, 26*(5), 632-655. https://doi.org/10.1080/02687038.2012.676852

Thompson, C. K., y Mack, J. E. (2014). Grammatical impairments in PPA. *Aphasiology, 28(*8-9), 1018-1037. https://doi.org/10.1080/02687038.2014.912744

Thompson, S. A., Patterson, K., y Hodges, J. R. (2003). Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: Behavioral-cognitive implications. *Neurology, 61*(9), 1196-1203. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000091868.28557.b8

Utianski, R. L., y Josephs, K. A. (2023). An update on apraxia of speech. *Current Neurology and Neuroscience Reports, 23*(7), 353-359. https://doi.org/10.1007/s11910-023-01275-1

Warrington, E. K. (1975). The selective impairment of semantic memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology, 27*(4), 635-657. https://doi.org/10.1080/14640747508400525

Watson, C. L., Possin, K., Allen, I. E., Hubbard, H. I., Meyer, M., Welch, A. E., Rabinovici, G. D., Rosen, H., Rankin, K. P., Miller, Z., Santos-Santos, M. A., Kramer, J. H., Miller, B. L., y Gorno-Tempini, M. L. (2018). Visuospatial functioning in the primary progressive aphasias. *Journal of the International Neuropsychological Society, 24*(3), 259-268. https://doi.org/10.1017/S1355617717000984

Wicklund, M. R., Duffy, J. R., Strand, E. A., Machulda, M. M., Whitwell, J. L., y Josephs, K. A. (2014). Quantitative application of the primary progressive aphasia consensus criteria. *Neurology, 82*(13), 1119-1126. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000261

Wilson, S. M., Brambati, S. M., Henry, R. G., Handwerker, D. A., Agosta, F., Miller, B. L., Wilkins, D. P., Ogar, J. M., y Gorno-Tempini, M. L. (2009). The neural basis of surface dyslexia in semantic dementia. *Brain, 132*(Pt 1), 71-86. https://doi.org/10.1093/brain/awn300

Wilson, S. M., Henry, M. L., Besbris, M., Ogar, J. M., Dronkers, N. F., Jarrold, W., Miller, B. L., y Gorno-Tempini, M. L. (2010). Connected speech production in three variants of primary progressive aphasia. *Brain, 133*(Pt 7), 2069-2088. https://doi.org/10.1093/brain/awq129

Woollams, A. M., Cooper-Pye, E., Hodges, J. R., y Patterson, K. (2008). Anomia: A doubly typical signature of semantic dementia. *Neuropsychologia, 46*(10), 2503-2514. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.04.005

Biomarcadores y Marcadores Cognitivos Preclínicos del Alzheimer

Francisco Lopera

Grupo de Neurociencias de Antioquia, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Nota de Autor

Este artículo de revisión fue escrito en homenaje a mi mentor, colega y amigo Alfredo Ardila con quien iniciamos los primeros trabajos de búsqueda de marcadores cognitivos preclínicos de la Enfermedad de Alzheimer en la población Antioqueña con la mutación paisa. El descubrimiento de que un mayor número de intrusiones en las tareas de memoria era lo único que diferenciaba desde el punto de vista neuropsicológico a los portadores de los no portadores de la mutación E280A sin demencia demuestra que este fenómeno anuncia el paso de la etapa preclínica a los primeros estadíos de la etapa clínica y puede ser de gran utilidad en el seguimiento y en la prevención de poblaciones con riesgo de sufrir la enfermedad. Este legado en el campo del Alzheimer es uno de los muchos que nos dejó Alfredo como contribución de la neuropsicología para la comprensión y solución de las demencias y en especial de la Enfermedad de Alzheimer. Alfredo además inspiró el nacimiento y crecimiento del grupo de Neurociencias (GNA) de la Universidad de Antioquia.

Francisco Lopera https://orcid.org/0000-0003-3986-1484

Agradecimientos a Banner Institute, NIH, Genentech/Roche que financiaron el programa API Colombia, al Grupo de Neurociencias de Antioquia que participó en todas las etapas del programa. A las familias afectadas con la mutación paisa por su Adherencia al programa. A

Mónica Roselli y a la memoria de Alfredo Ardila que nos inspiraron y nos brindaron el apoyo y el estímulo necesario para iniciar esta área de investigación y trabajo en Colombia.

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a Francisco Lopera. ProfesorTitular, Servicio de Neurología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Coordinador del Grupo de Neurociencias de Antioquia. Cra 64c # 51-21 tel 315-5572669, Medellín, Colombia. Correo electrónico: francisco.lopera@gna.org.co

Resumen

Introducción. La demencia y la enfermedad de Alzheimer afectan a casi 50 millones de personas en el mundo y la enfermedad de Alzheimer se caracteriza histopatológicamente por depósitos de placas de amiloide y ovillos neurofibrilares que se acompañan de inflamación y neurodegeneración. Las etapas de esta enfermedad pueden clasificarse en clínicas y preclínicas y estas a su vez pueden subdividirse según distintos criterios. *Objetivos.* Revisar los biomarcadores y marcadores cognitivos que caracterizan la etapa preclínica y clínica de la enfermedad de Alzheimer. En especial de la forma genética autosómica dominante. Dos tipos de genética se han asociado a la enfermedad de Alzheimer, la simple (determinista) y la compleja (de susceptibilidad). De la genética simple, la variante *PSEN1-E280A,* también llamada variante "paisa", es causal de enfermedad de Alzheimer, autosómica dominante de inicio precoz y es llamada así porque es en Antioquia la región con más portadores identificados. *Método.* El programa colaborativo internacional iniciativa para la prevención del Alzheimer, API Colombia, nos permitió estudiar los biomarcadores y marcadores cognitivos preclínicos y clínicos de la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante y probar un medicamento experimental como opción de prevención secundaria. 252 personas asintomáticas pertenecientes a las familias afectadas por la mutación paisa participaron en el estudio de prevención secundaria API Colombia durante 8 años. *Resultados.* Aunque a los participantes que recibieron Crenezumab el medicamento experimental probado en API Colombia les fue mejor que a los que recibieron placebo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, pero pese al resultado negativo, el estudio nos permitió otros descubrimientos de suma importancia que compensan el resultado del ensayo clínico. Identificamos otras 12 variantes patogénicas en el gen de PS1 en familias que se están vinculando a estudios de prevención primaria y secundaria y descubrimos dos variantes genéticas protectoras de la enfermedad. Una paciente con la variante *APOE3-christchurch* homocigota y otro paciente con la variante Reelin-Colbos (H3447R), resultaron protegidos con un retraso de casi 30 años en el inicio de los síntomas de la enfermedad con respecto a la edad esperada para ellos como portadores además de la mutación paisa. *Conclusión.* Estos descubrimientos de variantes protectoras del Alzheimer autosómico dominante han abierto un campo de estudio prometedor para el desarrollo de estrategias terapéuticas de prevención y curación de la enfermedad de Alzheimer y de otras enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, biomarcadores, marcadores cognitivos preclínicos, Alzheimer autosómico dominante, mutación de causalidad del Alzheimer, mutación protectora del Alzheimer

Biomarkers and Preclinical cognitive markers of Alzheimer´s

Abstract

Introduction. Dementia and Alzheimer's disease (AD) affect almost 50 million people worldwide and are histopathologically characterized by deposits of amyloid plaques and neurofibrillary tangles that are accompanied by inflammation and neurodegeneration. The stages of this disease

can be classified into clinical and preclinical and these in turn can be subdivided according to different criteria. *Objectives.* To review the biomarkers and cognitive markers that characterize the preclinical and clinical stages of Alzheimer's disease. Especially of the autosomal dominant genetic form. Two types of genetics have been associated with Alzheimer's disease, the simple (deterministic) and the complex (susceptibility). From simple genetics, the PSEN1-E280A variant, also called the “paisa” variant, is the cause of early-onset autosomal dominant AD and is so called because Antioquia is the region with the most identified carriers. *Method.* The international collaborative program initiative for the prevention of Alzheimer's, API Colombia, allowed us to study the preclinical and clinical biomarkers and cognitive markers of autosomal dominant Alzheimer's disease and test an experimental drug as a secondary prevention option. 252 asymptomatic people with the paisa mutation participated in the API Colombia secondary prevention study for 8 years. *Results.* Although the participants who received Crenezumab, the experimental drug tested in API Colombia, fared better than those who received placebo, the differences were not statistically significant, but despite the negative result, the study allowed us other very important discoveries that compensate the result of the clinical trial. We identified 12 other pathogenic variants in the PS1 gene in families that are being linked to primary and secondary prevention studies and discovered two disease-protective genetic variants. A patient with the homozygous APOE3-christchurch variant and another patient with the Reelin-Colbos (H3447R) variant were protected with a delay of almost 30 years in the onset of disease symptoms with respect to their expected age as carriers of the paisa mutation. *Conclusion.* These discoveries of protective variants of autosomal dominant Alzheimer's have opened a promising field of study for the development of therapeutic strategies for the prevention and cure of AD and other neurodegenerative diseases.

Keywords: Alzheimer's disease, miomarkers, preclinical cognitive markers, autosomal dominant Alzheimer's, Alzheimer's causal mutation, Alzheimer's protective mutation

Biomarcadores y Marcadores Cognitivos Preclínicos del Alzheimer

Epidemiologia de la Enfermedad de Alzheimer

Actualmente existen aproximadamente 50 millones de personas con demencia en el mundo, y para el 2050 se calcula que habrá 120 millones de personas afectadas, la mayoría de ellos con Enfermedad de Alzheimer. La incidencia y prevalencia de la demencia se duplica cada cinco años a partir de los 65 años de edad. La edad es el factor de riesgo más importante seguido por factores genéticos. Los individuos homocigotos o heterocigotos para el alelo APOE4 o aquellos con antecedentes familiares de demencia en uno de los padres y algunos de sus hermanos son considerados de alto riesgo. La demencia es considerada un problema de salud pública mundial de alto costo y uno de los mayores retos de la Salud para este siglo (Livingston et al., 2017). Los costos mundiales de la demencia se calcula que llegarán a 2 billones (US$) para el año 2030 según el World Alzheimer Report de 2015 (Prince et al., 2015). En los últimos años los países de mayores ingresos han logrado reducir ligeramente la prevalencia de la demencia fortaleciendo el control de los factores de riesgo modificables identificados. Mientras que el menor control de esos factores en los países de bajos ingresos está incrementando su prevalencia.

Definición Clínica y Biológica de la Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa del cerebro, caracterizada neuropatológicamente por el depósito de proteínas anormales de Aß -amiloide y tau, pérdida de conexiones sinápticas, muerte neuronal, neurodegeneración y atrofia cerebral; y clínicamente, por pérdida progresiva de memoria y de otras funciones cognitivas, afectando las capacidades instrumentales y posteriormente las capacidades básicas de la vida diaria, llevando al paciente a una pérdida de la autonomía y la independencia que le obliga a requerir de supervisión y cuidado permanente (Scheltens et al., 2021).

Hasta hace muy poco, la enfermedad sólo se podía diagnosticar en vida como probable o posible, y con certeza sólo después de la muerte cuando se podía comprobar la presencia del exceso de depósitos de Aß-amiloide de predominio extracelular y depósitos de proteína TAU fosforilada de predominio intracelular. Actualmente, se están dando pasos para superar la definición sindromática de la demencia tipo Alzheimer y pasar a la definición biológica de la enfermedad que permita una mejor comprensión de los mecanismos neurobiológicos y neuropatológicos subyacentes a su expresión clínica y oriente mejor las intervenciones preventivas o modificadoras del curso evolutivo de la enfermedad.

Lo que diferencia a la enfermedad de Alzheimer de otras enfermedades que también producen demencia es la presencia de amiloide en forma difusa o de placas seniles neuríticas o placas maduras de Aß -amiloide y la presencia de taupatía en forma de ovillos neurofibrilares. Hoy en día estos cambios cerebrales se pueden evaluar *in vivo* por medio de biomarcadores indicadores de los cambios neuropatológicos y por lo tanto ya es posible hacer el diagnóstico certero de demencia por enfermedad de Alzheimer antes de la muerte y más aún, es posible hacer el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer preclínica en personas completamente asintomáticas. El Instituto Nacional sobre el Envejecimiento del EE.UU y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA) propusieron 2 categorías diagnósticas de la enfermedad de Alzheimer según la etapa de su evolución. La forma clínica o sintomática y la forma pre-clínica o asintomática de

la enfermedad. La etapa clínica fue dividida a su vez en dos subcategorías: el deterioro cognitivo leve o Alzheimer prodrómico y la demencia. Esta clasificación tiene su justificación en el hecho de que la enfermedad de Alzheimer es un continuo de eventos que suceden en varias décadas de la vida y que van desde la normalidad, cuando la persona es asintomática, pasando por los cambios neuropatológicos silenciosos de la forma pre-clínica que puede durar décadas, siguiendo con la aparición del deterioro cognitivo leve que puede durar 2-5 años, para terminar finalmente en la etapa de la demencia que puede durar 6-12 años. Durante todo este continuo o curso evolutivo se le puede hacer seguimiento a la enfermedad usando biomarcadores, o indicadores directos o indirectos de los cambios neuropatológicos que produce en el cerebro, y en los síntomas y signos clínicos que produce en la persona afectada.

La etapa preclínica también se podría subdividir en diferentes estadíos, como se ha hecho con la forma genética de la enfermedad de Alzheimer causada por la mutación paisa (E280A en PS1) en el grupo poblacional más grande del mundo, con una forma mendeliana que afecta a 25 familias multigeneracionales con más de 6.000 herederos y 1.200 portadores, en la cual se propone la fase 0 como el período que va desde el nacimiento hasta los 24 años, cuando se detectan niveles anormales de pTAU217 y neurofilamentos de cadena liviana (NfL) en plasma y de Aß -amiloide en líquido cefalorraquídeo. La fase 1, que va desde los 24 hasta los 28 años de edad, cuando se comienza a detectar amiloide positivo en la imagen de PET-Amiloide. La fase 2, que va de los 28 años a los 32, cuando se detecta una reducción en los puntajes de memoria de una lista de palabras del CERAD en personas completamente asintomáticas sin quejas de memoria. La fase 3, que va desde los 32 hasta los 38 años, cuando aparecen signos positivos de taupatía en la imagen de PET-TAU y los primeros síntomas de quejas de memoria subjetiva sin impacto, y por último la fase 4, que va de los 38 hasta los 44 años, cuando aparecen las quejas de memoria con impacto y el deterioro cognitivo leve.

Definición Biológica de la Enfermedad de Alzheimer

En el 2018, el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento de EE.UU y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA) actualizaron y unificaron las recomendaciones y directrices para el estudio de la enfermedad de Alzheimer, su definición y clasificación en todo su espectro, con objetivos de investigación más que con fines de diagnóstico clínico. Lo que propusieron fue aplicar estas recomendaciones en estudios observacionales de cohortes longitudinales y ensayos clínicos para evaluar el grado en que las relaciones temporales y los patrones de signos, síntomas y biomarcadores esperados se alinean con lo observado. Los estudios que demuestren que una intervención modifica tanto los biomarcadores como los signos y síntomas, establecerían la validez de un efecto modificador de la enfermedad. De acuerdo con esto, sugirieron limitar el término "enfermedad de Alzheimer" a un conjunto de cambios neuropatológicos que pueden ser detectados por examen post mortem o por biomarcadores *in vivo* y no por síntomas clínicos.

La propuesta permite distinguir entre síndrome y enfermedad: la demencia no es una "enfermedad", sino un síndrome compuesto por signos y síntomas que pueden ser causados por múltiples enfermedades, una de las cuales puede ser la enfermedad de Alzheimer. El síndrome no es sensible ni específico para los cambios neuropatológicos que definen la enfermedad, y no puede identificar a las personas que tienen evidencia biológica de la enfermedad pero que todavía no tienen síntomas. Hasta el 30% de las personas diagnosticadas clínicamente con demencia tipo Alzheimer, por expertos, no muestran cambios neuropatológicos propios del

Alzheimer en la autopsia y un porcentaje similar tiene estudios de PET-amiloide o niveles de Aß-42 en líquido cefalorraquídeo normales. La presentación clínica con predominio amnésico puede ser causada por otras enfermedades diferentes al Alzheimer, y las presentaciones clínicas no amnésicas, de predominio lingüístico, comportamental o de otro dominio cognitivo, también pueden ser producidas por la enfermedad de Alzheimer.

La demencia multidominio de predominio amnésico no es sinónimo de la presencia de depósito de Aß y degeneración neurofibrilar, así como la ausencia de demencia o de amnesia claramente tampoco es sinónimo de la ausencia de estas lesiones distintivas de enfermedad de Alzheimer. Por estas razones, los síntomas cognitivos no son una forma ideal de definir la enfermedad de Alzheimer, especialmente para efectos de avanzar en la investigación de tal forma que permita encontrarle una solución. Esta definición no va a ser muy útil ahora para los clínicos que tratan en el día a día pacientes con demencia, y con poco acceso a los estudios de biomarcadores, pero lo será en el futuro si de esta manera se avanza en la comprensión de los procesos neuropatológicos de la enfermedad y en el descubrimiento de biomarcadores de bajo costo y acceso fácil para el clínico. La investigación clínica sin biomarcadores proporciona información valiosa sobre la carga social de la discapacidad cognitiva, pero la enfermedad de Alzheimer preclínica no puede determinarse sin biomarcadores. Un síndrome clínicamente comprobado consistente con lo que históricamente se ha denominado "enfermedad de Alzheimer, probable o posible" se debe denominar síndrome clínico de Alzheimer o demencia tipo Alzheimer, pero no como enfermedad de Alzheimer (Jack et al., 2018).

Patología de la Enfermedad de Alzheimer

Según la hipótesis de la cascada amiloidea, el amiloide es el primer residuo proteico que se deposita en el cerebro en la enfermedad de Alzheimer. Este surge del metabolismo anormal de la Proteína Precursora Amiloide (APP, por sus siglas en inglés), la cual tiene un fragmento en su interior llamado beta-amiloide (Aβ). En condiciones normales, el Aβ es clivado por la enzima alfa-secretasa para producir 2 fragmentos con actividad neurotrófica y neuroprotectora. Sin embargo, en la enfermedad de Alzheimer actúan las β- y γ-secretasas produciendo, entre otros, los fragmentos Aβ. Estos se van a agregar formando la placa difusa de amiloide extracelular que luego madura a placa neurítica o placa senil. El otro producto proteico que se deposita a nivel intracelular en el cerebro en la enfermedad de Alzheimer es la proteína tau. Esta proteína envuelve la tubulina y le da permeabilidad a los microtúbulos. Sin embargo, si la proteína Tau se fosforila, el microtúbulo se colapsa sobre sí mismo, dañando el transporte axonal, y se forma un ovillo neurofibrilar intracelular (Scheltens et al., 2021).

Así, la **hipótesis de la cascada amiloide** plantea que el depósito de Aβ produce inflamación asociada a la activación de la microglia como mecanismo de defensa, lo cual hiperfosforila la proteína tau, daña el transporte axonal por colapso de los microtúbulos y, por consiguiente, produce los ovillos neurofibrilares. Todo esto produce cambios neuroquímicos, disfunción sináptica, muerte neuronal, atrofia cerebral, y clínicamente lleva a la demencia (Scheltens et al., 2021).

Genética de la Enfermedad de Alzheimer

Desde el punto de vista genético, hay dos tipos de enfermedad de Alzheimer: Alzheimer familiar (AF), que se caracteriza por un modo de herencia autosómico dominante, de inicio precoz

(menos de 65 años de edad); y la enfermedad de Alzheimer esporádica, que es poligénica con un complejo patrón de herencia, y se caracteriza por la aparición tardía de la enfermedad (después de 65 años de edad).

Los genes involucrados en la forma familiar autosómica dominante se denominan genes de causalidad porque los portadores de alguna de las mutaciones de estos genes generan un riesgo del 100% de sufrir la enfermedad dado que dichas mutaciones son 100% penetrantes. Menos del 1% de la enfermedad de Alzheimer es familiar con herencia mendeliana o con genética simple.

La **genética compleja**, presente en la mayoría de casos de enfermedad de Alzheimer esporádico, incluye diversos genes que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer (genes de susceptibilidad o de riesgo). De estos, uno de los más relevantes es el gen *APOE*-4. En los individuos portadores de un alelo e4, el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer se incrementa de tres a diez veces. Otros genes de susceptibilidad relevantes son la clusterina (CLU) también conocido como ApoJ, el gen PICALM, TOMM40, CR1 y LRP1.

La **genética simple o mendeliana** incluye hasta ahora sólo 3 genes identificados que causan la enfermedad (genes de causalidad o deterministas) con un patrón de herencia autosómico dominante. Estos genes son *APP* en el cromosoma 21, *PSEN1* en el cromosoma 14 y *PSEN2* en el cromosoma 1 (Bekris et al.,2010).

Alzheimer Familiar Autosómico Dominante

En el mundo se han reportado más de 500 familias con aproximadamente 452 variantes genéticas en los genes de casualidad asociadas con enfermedad de Alzheimer autosómica dominante. De estas, 323 variantes de *PSEN1*, 66 variantes de *APP*, y 63 variantes de *PSEN2* se consideran patogénicas o probablemente patogénicas (Xiao et al., 2021).

La variante “Paisa” (*PSEN1-E280A*), llamada así por ser Antioquia la región del mundo con más portadores identificados de la misma, es la variante más frecuente de *PSEN1* y su efecto patogénico tiene una penetrancia del 100%, lo cual significa que todos los individuos que la tienen desarrollarán la enfermedad de Alzheimer si cumplen la edad suficiente (Cornejo et al., 1987; Lopera et al., 1994) y no portan al mismo tiempo una variante protectora.

La variante *PSEN1-E280A* se da por un cambio del aminoácido alanina por ácido glutámico en el codón 280 de la proteína Presenilina 1, que hace parte de la enzima γ-secretasa y se identificó en Colombia por primera vez en 1984 en una familia de Belmira, Antioquia. Posteriormente, se identificaron otras 24 familias multigeneracionales en todo el departamento de Antioquia (Lopera et al., 1997).

De las 25 familias conocidas actualmente, en 13 se ha identificado un tronco común que data del año 1745. También, mediante análisis de identidad por descendencia se ha confirmado el origen europeo y su fecha aproximada (Lalli et al., 2014). Aunque aún hay 12 familias que no se han podido ligar al tronco común porque no se han encontrado las partidas de bautismo en los pueblos de Antioquia, pero estas con alta probabilidad hacen parte de este mismo tronco.

Hasta el día de hoy, estas 25 familias tienen más de 6000 miembros y en el GNA hemos podido registrar y evaluar a 5846 de ellos. Un subgrupo de 1119 son portadores vivos de la variante paisa y están afectados con la enfermedad o la van a sufrir en los próximos años.

Biomarcadores

Son marcadores directos o indirectos de los procesos biológicos o clínicos de la evolución de la enfermedad. Se pueden clasificar en marcadores genéticos, imagenológicos, bioquímicos, electrofisiológicos y cognitivos.

Biomarcadores Genéticos

Los biomarcadores genéticos relacionados con la enfermedad de Alzheimer se pueden dividir en tres tipos.

1. Biomarcadores de Causalidad. Son todas las mutaciones de los genes PPA, PS1 y PS2 que producen enfermedad de Alzheimer familiar de inicio precoz antes de los 65 años, con patrón de herencia mendeliana autosómica dominante y con una penetrancia cercana al 100%.
2. Biomarcadores de Susceptibilidad: Son una cantidad de genes o variantes genéticas que confieren susceptibilidad o riesgo, pero no causan la enfermedad. Entre los más importantes están la variante E4 del gen ApoE, TREM2 y muchos otros.
3. Biomarcadores genéticos de Protección contra la enfermedad de Alzheimer: Son genes o mutaciones genéticas que tienen un efecto protector evitando o retrasando la edad de inicio de la enfermedad de Alzheimer. Los principales biomarcadores genéticos protectores de la enfermedad de Alzheimer que han sido hasta ahora reportados son: la variante E2 del gen APOE, la mutación A673T en el gen de la PPA (Jonson et al., 2012) la mutación Christchurch (R136S) en ApoE3 (Arboleda-Velasquez et al., 2019), la mutación R251G en ApoE4 y la mutación V236E en ApoE3 que reduce el riesgo en un 50- 60% (Le Guen et al., 2022) y la variante Reelin-Colbos (H3447R; Lopera et al., 2023). Mientras que la variante E4 de APOE se considera el principal factor de riesgo de susceptibilidad genética de la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, y la variante E2 se ha considerado como un factor protector, la variante E3 que es la más común en la población, se considera un factor neutral para la enfermedad de Alzheimer. A673T es la primera variante en el gen PPA asociada con protección contra la patología amiloide y la enfermedad de Alzheimer. Parece estar restringida principalmente a las poblaciones islandesas y escandinavas. A673T es cinco veces más común en personas mayores sin demencia que en personas con enfermedad de Alzheimer en esa comunidad.

En el seguimiento de la población con la mutación paisa (E280A en PS1) en Colombia, se descubrió una mujer que porta al mismo tiempo una mutación de causalidad para la enfermedad de Alzheimer y otra mutación que la protegía, retrasando el inicio de los síntomas de la enfermedad casi por tres décadas. La paciente portaba la mutación E280A en PS1 que supuestamente la condenaba a presentar síntomas de pérdida de memoria en promedio a los 44 años y era homocigota para la mutación Christchurch (R136S) en ApoE3 que produjo el efecto de postergar el inicio del deterioro cognitivo leve hasta los 72 años. Tenía amiloidosis masiva, bajos niveles de taupatía y leve neurodegeneración. El efecto terapéutico natural de esta mutación también se observa de una forma más discreta en heterocigotos para la mutación protectora, y parece indicar que debilitar la unión ApoE-HSPG podría tener potencial terapéutico (Arboleda-Velasquez et al., 2019).

En el 2023, publicamos la variante protectora Reelin-Colbos (H3447R) que protege de la taupatía y la neurodegeneración en las regiones de la corteza entorrinal donde se inician los

eventos neuropatológicos de la enfermedad dando lugar a Resiliencia al Alzheimer que significa que aún teniendo una neuropatología difusa de enfermedad de Alzheimer hay una región crítica del cerebro protegida (Lopera et al., 2023).

En conclusión, estos pacientes son seres especiales en el mundo porque portan al mismo tiempo una variante que les causa enfermedad de Alzheimer y otra variante que los protege de la misma. Estas dos mutaciones protectoras muestran un mecanismo biológico con gran potencial terapéutico para la prevención o cura de la enfermedad de Alzheimer que podría replicarse mediante terapia génica o farmacológica (Arboleda-Velasquez et al., 2019).

Biomarcadores Neuro-imagenológicos

Neuroimagenes estructurales: Resonancia Magnética Cerebral.

Las imágenes de resonancia magnética cerebral permiten evaluar la atrofia de la corteza cerebral y de los hipocampos. La atrofia lobar, la ventriculomegalia y la presencia de la fisura hipocampal son signos radiológicos de muerte neuronal y neurodegeneración. El grado de atrofia puede ser definido subjetivamente por el neuroradiólogo o por el clínico, pero también se puede cuantificar con los métodos de volumetría cortical que miden el grado de atrofia de una región de la corteza cerebral, o volumetría hipocampal que mide el grado de atrofia de los hipocampos. Es posible ver reducción de la volumetría cortical y/o hipocampal años antes de que se inicien los síntomas de pérdida de memoria, razón por la cual las imágenes estructurales también pueden ser usadas como biomarcadores preclínicos de neurodegeneración de la enfermedad, y para monitorear su evolución. La atrofia no es un marcador específico para la enfermedad de Alzheimer y, por lo tanto, este hallazgo sólo no es suficiente para hacer el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.

Neuroimágenes Funcionales.

El PET-FDG cerebral es un estudio que utiliza glucosa marcada que al inyectarse por vía intravenosa va al cerebro y se consume donde haya actividad metabólica. Sirve para evaluar indirectamente el metabolismo cerebral y la neurodegeneración. Un patrón típico de déficit metabólico se detecta en los lóbulos temporal y parietal en la enfermedad de Alzheimer, pero no es un marcador específico de la enfermedad. Un patrón similar se puede observar en personas asintomáticas portadoras de mutaciones de causalidad o de susceptibilidad años antes de que comiencen a presentar síntomas, razón por la cual este estudio imagenológico puede ser usado, en estas personas con riesgo genético, como biomarcador preclínico de la enfermedad y para monitorear su evolución. De la misma manera se han utilizado las imágenes de SPECT, las cuales miden el grado de perfusión sanguínea en diferentes regiones del cerebro, mostrando hipoperfusión en las mismas regiones que el PET-FDG muestra hipometabolismo.

PET-AMILOIDE son estudios imagenológicos que evalúan los niveles de amiloidosis cerebral. Utilizan trazadores que se administran por vía intravenosa y ascienden al parénquima cerebral para adherirse al amiloide permitiendo medir sus niveles de depósito. Los trazadores más utilizados son el compuesto Pittsburgh B (PiB) y el florbetapir.

PET- TAU. Igualmente se utilizan trazadores en aplicación intravenosa para marcar los niveles de taupatía a nivel cerebral. El más usado es el taucipir.

La Resonancia Magnética funcional (fMRI) es una combinación del análisis estructural y funcional de la corteza y es de gran utilidad en los estudios preclínicos para detectar cambios

funcionales, como la hiperactividad hipocampal antes del inicio de síntomas que evoluciona a hipoactividad hipocampal cuando aparecen los síntomas de la enfermedad.

Marcadores Bioquímicos

Los niveles de Aß-42 y la relación de Aß-42/Aß-40 están disminuidos en el LCR y en el plasma de pacientes con demencia por enfermedad de Alzheimer, pero el Aß-42 puede estar aumentado en LCR en la fase preclínica asintomática de personas con factores genéticos de causalidad, por lo que se ha propuesto como un buen marcador de amiloidosis.

T-tau y P-tau (181): se incrementan en LCR y en plasma en pacientes con enfermedad de Alzheimer y son indicadores de taupatía cerebral. Recientemente se ha encontrado que los niveles plasmáticos de P-tau217, además de ser un buen marcador bioquímico de taupatía, podría ser un marcador específico de taupatía por enfermedad de Alzheimer.

Los biomarcadores del LCR son medidas de las concentraciones de proteínas en el LCR que reflejan las tasas de producción y aclaramiento o eliminación en un punto dado en el tiempo, mientras que las medidas de imagen representan la magnitud de la carga neuropatológica o el daño acumulado con el tiempo. El nivel bajo de Aß-42 en LCR se considera un biomarcador de un estado patológico asociado con la formación de placa amiloide y no una medida de la carga de placa amiloidea como lo es la PET-amiloide. Igualmente, P-tau representa un estado patológico asociado con la formación de tau fibrilar y no una medida de los depósitos patológicos de tau como lo es el PET tau.

Marcadores Neurofisiológicos

El registro de la actividad eléctrica cerebral, por medio de electrodos distribuidos en el cuero cabelludo, como se hace en los estudios de electro-encefalografía (EEG) y en los estudios de potenciales relacionados a eventos como N400, son métodos no invasivos y de bajo costo que también pueden ser usados como marcadores preclínicos y de monitoreo de la evolución de la enfermedad de Alzheimer. La combinación de indicadores neurofisiológicos, oculares y cognitivos podría ser muy interesante en el contexto del desarrollar biomarcadores no invasivos y de bajo costo (Bobes et al., 2010)

Marcadores Cognitivos

Los síntomas cognitivos, en especial los de pérdida de memoria reciente, son los primeros en observarse al iniciar la primera fase clínica o fase amnésica de la enfermedad de Alzheimer, llamada también deterioro cognitivo leve o Alzheimer prodrómico. Pero pueden detectarse signos de cambios cognitivos mucho antes de que aparezcan los primero síntomas o quejas de alteraciones de la memoria, cognitivos o comportamentales en la etapa preclínica de la enfermedad. Por ejemplo, un mayor nivel de intrusiones en pruebas de memoria puede anteceder al inicio de los síntomas. En un estudio de 122 portadores y no portadores sin demencia a quienes se les aplicó una extensa batería de pruebas neuropsicológicas incluyendo la del CERAD se encontró que solamente las intrusiones pueden discriminar entre portadores y no portadores. Esto sugiere que las intrusiones pueden ser un buen marcador cognitivo de la etapa preclínica de la enfermedad de Alzheimer. Las intrusiones que se inician en la etapa preclínica, aumentan considerablemente en la etapa de deterioro cognitivo leve y se reducen significativamente cuando avanza la demencia (Ardila et al., 2000).

En un estudio sobre cambios cognitivos en la fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer familiar en el que se utilizó la batería de evaluación neuropsicológica del lenguaje EPLA (Cuetos et al., 2003) y una batería de denominación de personajes famosos diseñada localmente en la que se incluyeron 30 fotografías de personajes famosos (20 de Colombia y 10 de otros países), todos con alto nivel de reconocimiento por la población general se encontró que no había diferencias entre portadores y no portadores asintomáticos en todas las pruebas lexicales y semánticas excepto en la denominación de caras de personajes famosos. Los no portadores asintomáticos mostraban un desempeño mucho mejor con diferencias estadísticamente significativas con respecto a los portadores asintomáticos de la mutación de causalidad. Este resultado sugiere que la propanomia puede ser uno de los primeros marcadores cognitivos preclínicos de la enfermedad de Alzheimer (Arango-Lasprilla et al., 2007).

Con esta misma población estudiamos las habilidades lingüísticas para describir la lámina de los bizcochitos del test de Boston que tiene 8 unidades semánticas distribuidas en 4 agentes (madre lavando, niño, niña y madre distraída) y 4 acciones (lavando platos, robando galletas, cayéndose de la silla y agua cayendo al piso). Se encontró que los no portadores asintomáticos describen más unidades semánticas que los portadores asintomáticos, y esta diferencia es estadísticamente significativa. Los portadores muestran una pobreza de contenido, necesitando usar más palabras para expresar la misma idea y en la descripción muestran un predominio en el uso de verbos simples. Este cambio en la habilidad lingüística podría ser también un marcador preclínico de la enfermedad de Alzheimer (Cuetos et al., 2007).

Igualmente, en una prueba de memoria visual a corto plazo en la que se evaluó la memoria de colores, formas y memoria de conjunción (color +forma), en la cual se le presenta un estímulo en la pantalla del computador al participante por un período de 2000 milisegundos para su registro y aprendizaje, luego se retira el estímulo y después de 900 milisegundos reaparece en la pantalla el mismo estímulo u otro diferente para que el participante identifique si es el mismo o diferente al inicial. Se encontró que no hay diferencias entre los portadores sintomáticos, portadores asintomáticos y no-portadores asintomáticos de la variante de causalidad en la memoria de colores y formas. Solamente la prueba de memoria de conjunción (colores + formas) muestra una diferencia estadística significativa siendo mejor la ejecución en los no-portadores, seguido de los portadores asintomáticos y, por último, los portadores sintomáticos muestran la peor ejecución. Sin embargo, la memoria de conjunción no muestra diferencias significativas entre portadores asintomáticos y no portadores con edad inferior a los 35 años. Esto significa que la memoria visual de conjunción a corto plazo puede ser un marcador cognitivo preclínico de enfermedad de Alzheimer en mayores de 35 años de edad (Parra et al., 2010).

En 493 portadores de la variante de causalidad asintomáticos con varias evaluaciones neuropsicológicas del protocolo del CERAD, se encontró que a los 32 años de edad los portadores asintomáticos de la variante de causalidad tienen un declive significativo en la prueba de memoria de 10 palabras del CERAD pese a que no presentan quejas subjetivas de memoria (Aguirre DC et al, 2016).

Esquema AT (N) de Biomarcadores para Enfermedad de Alzheimer

Se han desarrollado biomarcadores de imágenes y LCR que representan bien los cambios neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer y han sido validados en diferentes

investigaciones comparando estos biomarcadores con los hallazgos en estudios de autopsias. El esquema AT (N) reconoce tres grupos generales de marcadores biológicos en función de la naturaleza del proceso patológico que cada uno mide. A: Amiloide, T: Taupatía, N: Neurodegeneración.

Biomarcadores de Amiloidosis Cerebral (A)

Los dos biomarcadores indicadores de la presencia de amiloide a nivel cerebral más utilizados hoy en día son el PET-Amiloide y los niveles de Aß-42 en el líquido cefalorraquídeo. La tomografía por emisión de positrones (PET) amiloide es un biomarcador imagenológico directo de la presencia de amiloide en el parénquima cerebral y el nivel de Aß-42 o la relación Aß-42/Aß-40 en el líquido cefalorraquídeo es un marcador bioquímico indirecto de la presencia de depósitos de Aß-amiloide en el cerebro.

Biomarcadores de Taupatía Cerebral (T)

Los dos biomarcadores indicadores de la presencia de depósitos de proteína tau anormal en el cerebro más utilizados hoy en día son el PET-tau que es un biomarcador imagenológico directo de la presencia de taupatía en el cerebro y los niveles de tau fosforilada, (p-TAU) en el líquido cefalorraquídeo, que es un marcador bioquímico indirecto de la taupatía cerebral. Los niveles plasmáticos de p-tau217 parece tener un futuro prometedor como marcador bioquímico de taupatía asociada a la enfermedad de Alzheimer, y es de bajo costo y fácil acceso.

Biomarcadores de Neurodegeneración (N)

Los biomarcadores indicadores de neurodegeneración más utilizados hoy en día son las imágenes por resonancia magnética cerebral, que son un indicador imagenológico directo del grado de neurodegeneración y atrofia cerebral medible por volumetría cortical e hipocampal. El PET-FDG o PET con fluorodesoxiglucosa (FDG) es un biomarcador imagenológico directo del metabolismo cerebral e indirecto e inespecífico de la neurodegeneración. El nivel de tau total en líquido cefalorraquídeo (T-tau) es también un indicador inespecífico e indirecto de daño neuronal, pero los niveles plasmáticos de p-tau217 podrían ser indicadores específicos de enfermedad de Alzheimer.

El sistema AT (N) fue diseñado con un biomarcador bioquímico en líquido cefalorraquídeo y un biomarcador de imagen en cada uno de los tres grupos de biomarcadores AT(N), pero en investigación se suele preferir una mezcla de biomarcadores de imágenes y de LCR para la caracterización de AT (N). Por ejemplo, cuando la punción lumbar y la resonancia magnética son accesibles pero la PET no lo es, los investigadores pueden optar por utilizar CSF Aß-42 y P-tau como biomarcadores A y T y la resonancia magnética como biomarcador (N).

Solo los biomarcadores AT son específicos para enfermedad de Alzheimer y el primero que se altera en la forma autosómica dominante de la enfermedad de Alzheimer es “A”, lo cual sugiere un papel determinante y precoz del Aß-amiloide en la patogénesis de la enfermedad y aunque la Aß-amiloidosis sola no es suficiente para causar el deterioro cognitivo, puede causar posteriormente taupatía y neurodegeneración que finalmente conducen al deterioro cognitivo y a la demencia.

Para hacer el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer" en una persona se requiere demostrar alteraciones en al menos dos biomarcadores “A” y “T”. A una persona con cambios anormales en el biomarcador “A” pero con biomarcadores “T” normales no se le hace diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, pero se dice que tiene “cambios patológicos de Alzheimer”. El término “enfermedad de Alzheimer” sólo se aplica cuando se demuestra una presencia simultánea de alteraciones en ambos biomarcadores “A” y “T”; sin embargo, el “Cambio patológico de Alzheimer" y la "enfermedad de Alzheimer" representan fases del mismo continuo de Alzheimer.

El continuo del Alzheimer se podría resumir en las siguientes etapas:

1. Inicio temprano de la deposición de Aß-amiloide.
2. Cambios neuroinflamatorios tempranos (como la activación microglial).
3. Propagación de la patología tau desde región medial de los lóbulos temporales hacia la neocorteza.
4. Disfunción sináptica y neurodegeneración que aparece con la diseminación de tau.
5. Inicio y progresión del deterioro cognitivo que se correlaciona con la acumulación de tau y pérdida de volumen de los hipocampos, pero no con la deposición de Aß-amiloide.

Los biomarcadores actuales utilizados en la investigación de la enfermedad de Alzheimer son costosos o invasivos. Sin embargo, el uso generalizado será facilitado por el desarrollo de biomarcadores menos costosos y menos invasivos. Por ejemplo, las nuevas técnicas de inmunoensayo ultrasensible pueden permitir la medición de pequeñas cantidades de proteínas específicas del cerebro en muestras de sangre. Los biomarcadores sanguíneos candidatos, como los niveles de neurofilamentos de cadena liviana NfL y los niveles de tau en plasma, parecen prometedores como herramientas para identificar daño axonal y neurodegeneración respectivamente. En el futuro, las pruebas de biomarcadores sanguíneos menos invasivos y menos costosos junto con la información genética, clínica y demográfica, probablemente desempeñarán un papel importante en la selección de individuos para pruebas de biomarcadores más costosos y más invasivos. Así ha sido la historia de otras enfermedades definidas biológicamente, como la enfermedad cardiovascular.

El Continuo de la Enfermedad de Alzheimer

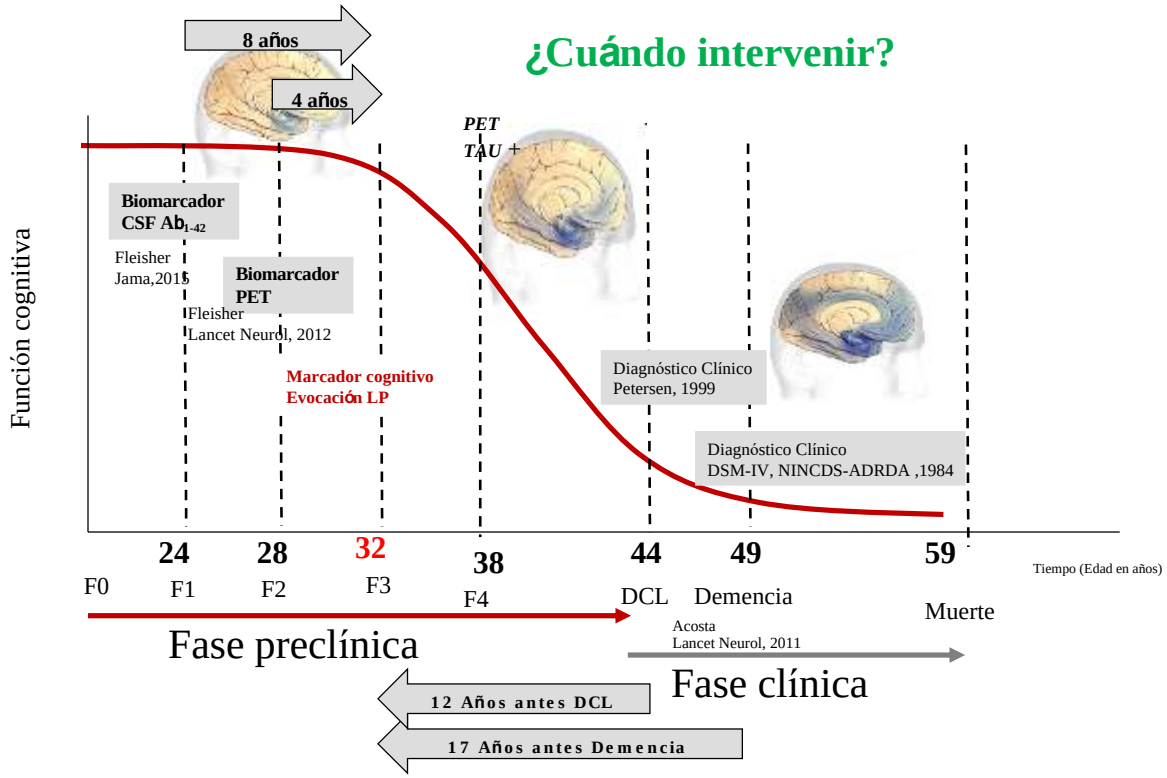
Luego de más de 30 años de seguimiento a miembros de familias con Alzheimer genético, el Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA) de la Universidad de Antioquia (UdeA) ha podido estudiar los estados pre-demenciales de la enfermedad. Clasificamos a 449 individuos portadores de la variante “paisa”, sanos cognitivamente y afectados cognitivamente. A los afectados los separamos en 4 grupos; demencia, deterioro cognitivo leve (DCL), pre-DCL sintomático, y pre-DCL asintomático (Acosta-Baena et al., 2011).

Así, encontramos en nuestro estudio que quienes cumplían con los criterios del DSM-IV para demencia tenían una edad de inicio en promedio de 49 años, una progresión aproximada de 10 años y los afectados mueren alrededor de los 59 años. Con respecto al DCL, este precede a la demencia, empieza en promedio a los 44 años, y tiene una duración aproximada de 5 años. Además, el pre-DCL sintomático, que se caracteriza por quejas subjetivas de memoria sin impacto en las actividades instrumentales de la vida diaria, empieza en promedio a los 38, y el

pre-DCL asintomático que consiste en un declive en las pruebas de memoria sin que existan quejas, empieza a los 34 (IC95% 30-36) años de edad (Acosta-Baena et al., 2011) (ver Figura 1).

Figura 1

Fases Clínica y Preclínica de la EA en Población con Mutación E280A



En el año 2011 viajamos con 50 miembros de las familias con la mutación “paisa” desde Antioquia, Colombia, hacia el Instituto Banner en Phoenix, Arizona, Estados Unidos. Allí, se les realizó neuroimágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET)-amiloide usando fluorbetapir. De estos, 4 tenían demencia leve, 7 tenían deterioro cognitivo leve, 20 personas eran sanas cognitivamente y no portadoras de la variante paisa, y 19 eran portadoras asintomáticas. Mientras que todos los afectados mostraron tener depósito de Aβ, ninguno de los no portadores fue positivo para amiloide. Además, todos los portadores sanos mayores de 28 años tenían depósito de Aβ en contraste con los menores de esta edad que eran negativos para depósito Aβ. Este estudio nos permitió concluir entonces que la amiloidosis en la población antioqueña con la variante E280A en PSEN1 empieza a los 28 años de edad (Fleisher et al., 2012). También, en el año 2019 viajamos con otros miembros de estas familias al Massachusetts General Hospital en Boston, Estados Unidos, para estudiar la taupatía a nivel cerebral. Allí encontramos que los portadores de 28 años estaban limpios de TAU cerebral y sólo en los mayores de 38 años, es decir, 10 años después de la beta-amiloidosis cerebral, había depósitos de tau cerebral visible en la imagen de PET-tau (Quiroz et al., 2018).

Por otro lado, estudios de líquido cefalorraquídeo en portadores asintomáticos de la mutación “paisa” han evidenciado menores niveles de $A\beta_{1-42}$ comparado con los no portadores, y estos niveles descienden a una mayor edad en los portadores, pero no en los no portadores (Fleisher et al., 2015). Además, con estudios en plasma para concentración de tau fosforilado 217 (p-Tau 217) y concentración de cadenas ligeras de neurofilamento (NfL), hemos encontrado que a partir de los 24 años, la curva de concentración de los portadores se separa de la de los no portadores, siendo significativamente mayores para los primeros (Aguillon et al., 2021). Estos niveles se siguen aumentando con la edad y a medida que avanzan hacia el DCL y la demencia. También, en un estudio que evaluó el punto de cambio en las pruebas cognitivas en personas asintomáticas en la fase preclínica de la enfermedad, se encontró que a los 32 años de edad se empieza a notar por primera vez un deterioro en la prueba de memoria de 10 palabras del CERAD antes incluso de que la persona evidencie quejas subjetivas de memoria (Aguirre-Acevedo et al., 2016).

¿Cuándo Intervenir?

La historia natural de la evolución de la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante por la variante “paisa” muestra que casi todos los eventos desencadenantes de los síntomas de la enfermedad se inician en la etapa pre-clínica de la enfermedad.

La curva de la beta-amiloidosis empieza a aumentar desde los 28 años en la etapa preclínica hasta la etapa clínica (DCL) que tiene una meseta. La curva de la disfunción sináptica es un fenómeno preclínico igualmente, aunque posterior a la amiloidosis, y es seguido por el daño neuronal mediado por tau. Luego, aparecen cambios en la estructura macroscópica cerebral y cambios cognitivos. Aunque estos últimos progresan en la etapa clínica, el único fenómeno que inicia en la etapa clínica propiamente dicha es el deterioro funcional (Jack et al., 2010). La mayoría de los ensayos clínicos con medicamentos para la enfermedad de Alzheimer se han concentrado en tratar pacientes en la etapa clínica, y probablemente esto explica las limitaciones en el alcance del tratamiento de la enfermedad.

En la práctica clínica actual sólo podemos ofrecer tratamiento paliativo a los pacientes con demencia y tratamientos de prevención terciaria a pacientes con DCL (Aisen et al., 2010) para tratar de evitar su progresión a la demencia. Sin embargo, mejor que la prevención terciaria es la prevención secundaria, es decir, en personas asintomáticas pero con cambios patológicos de la enfermedad. Esto último fue lo que se hizo durante 8 años en el estudio **API Colombia (clinicaltrials.gov NCT01998841)** con crenezumab, anticuerpo monoclonal anti-amiloideo.

En este estudio de prevención secundaria API Colombia, financiado por el Instituto Nacional del Envejecimiento y el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, por el Instituto Banner, Genentech y Roche, incluimos miembros de 25 familias con enfermedad de Alzheimer por la variante *PSEN1-E280A.* De estos, un grupo de portadores recibió el anticuerpo monoclonal experimental crenezumab, y otro grupo de portadores recibió placebo, al igual que un grupo de no portadores de la misma variante. En ellos estudiamos marcadores cognitivos, de neuroimagen, de líquidos cefalorraquídeo, de plasma, y de suero desde el año 2013 hasta el año 2022. Aunque los resultados favorecen al grupo que recibió crenezumab, estos no demostraron eficacia clínicamente significativa con respecto a los que recibieron placebo (Genentech, 2022).

Para el reclutamiento del estudio API Colombia hicimos una campaña en todo el país en donde invitamos a la gente que tuviera un familiar con Alzheimer o con demencia precoz o con

pérdida grave de la memoria antes de los 60 años. Así, de las 1000 muestras de sangre recibidas, solamente 8 muestras tenían la variante “paisa” y a esas familias las invitamos a participar en API Colombia.

Las otras muestras de sangre que resultaron negativas fueron estudiadas por genoma total con la colaboración de la Universidad de California, Santa Bárbara, y en éstas encontramos otras 12 variantes patogénicas de *PSEN1* en todo el país. De estas variantes, una de origen africano, tres de origen amerindio y el resto de origen Europeo (Acosta-Uribe et al., 2022).

Este descubrimiento pone a Colombia en una situación privilegiada en el mundo para realizar estudios de prevención primaria y secundaria de la enfermedad de Alzheimer. La prevención primaria consistiría en tratar a las personas de estas familias antes de los 28 años con algún método que impida la producción y el depósito de Aβ. En el GNA tendremos la oportunidad de ofrecer tratamientos de prevención primaria a 400 jóvenes menores de 28 años, portadores de la variante paisa.

El sueño de los investigadores en demencia en el mundo es desarrollar el plan 5/50. Este plan postula que, si se logra retrasar 5 años el inicio de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer, podríamos reducir la prevalencia y costo de la enfermedad en un 50% (Brookmeyer et al., 1998). Para ello, se están impulsando las políticas de salud pública para controlar 12 principales factores de riesgo de demencia modificables, que son: el bajo nivel educativo, la hipertensión arterial, hipoacusia, tabaquismo, obesidad, depresión, inactividad física, diabetes, aislamiento social, consumo excesivo de alcohol, traumas encefalocraneanos, y la contaminación del aire (Livingston et al., 2020). Controlando estos 12 factores de riesgo podríamos prevenir el 40% de las demencias ya que el 60% restante se considera demencias no prevenibles porque son producidas por factores genéticos o desconocidos, aparentemente no modificables.

Sin embargo, en el Grupo de Neurociencia de la Universidad de Antioquia, creemos que hay manera de prevenir también ese 60% de demencias producidas por factores genéticos. Si retrasamos en 30 años el inicio de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer esporádico que normalmente se inicia luego de los 65 años de edad, podríamos reducir su prevalencia y costo casi en un 100% que equivaldría en términos prácticos a la cura de la enfermedad.

Planes para el Futuro

El plan es buscar factores protectores en todas las enfermedades neurodegenerativas, identificando sujetos con resistencia a dichas enfermedades, lo cual permitirá descubrir vías de prevención y curación para todas. Aspiramos que en los próximos años podamos aportar conocimiento relevante para la prevención del Alzheimer y para la prevención de otras enfermedades neurodegenerativas.

Referencias

Acosta-Baena, N., Sepulveda-Falla, D., Lopera-Gómez, C. M., Jaramillo-Elorza, M. C., Moreno, S., Aguirre-Acevedo, D. C., Saldarriaga, A., y Lopera, F. (2011). Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: A retrospective cohort study. *Lancet. Neurology, 10*(3), 213–220. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70323-9

Acosta-Uribe, J., Aguillón, D., Cochran, J. N., Giraldo, M., Madrigal, L., Killingsworth, B. W., Singhal, R., Labib, S., Alzate, D., Velilla, L., Moreno, S., García, G. P., Saldarriaga, A., Piedrahita, F., Hincapié, L., López, H. E., Perumal, N., Morelo, L., Vallejo, D., Solano, J. M., … Kosik, K. S. (2022). A neurodegenerative disease landscape of rare mutations in Colombia due to founder effects. *Genome Medicine, 14*(1), 27. https://doi.org/10.1186/s13073-022-01035-9

Aguillon, D., Vila-Castelar, C., Chen, Y., Su, Y., Chen, K., Hansson, O.,Dage, J. L., Janelidze, S., Zetterberg, H., Baena, A. Y., Gómez-Henck, C., Fox-Fuller, J. T., Sanchez, J. S., Sperling, R. A., Johnson, K. A., Blennow, K., Reiman, E. R., Lopera, F., y Quiroz, Y. T. (2021). Associations between plasma p-tau217, in vivo brain pathology and cognition in individuals with autosomal-dominant Alzheimer's disease: Findings from the Colombia-Boston (COLBOS) biomarker study. *Alzheimer's & Dementia, 17*(S5), e056260. https://doi.org/10.1002/alz.056260

Aguirre-Acevedo, D. C., Lopera, F., Henao, E., Tirado, V., Muñoz, C., Giraldo, M., Bangdiwala, S. I., Reiman, E. M., Tariot, P. N., Langbaum, J. B., Quiroz, Y. T., y Jaimes, F. (2016). Cognitive decline in a colombian kindred with autosomal dominant Alzheimer disease: A retrospective cohort study. *JAMA Neurology, 73*(4), 431–438. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4851

Aisen, P. S., Petersen, R. C., Donohue, M. C., Gamst, A., Raman, R., Thomas, R. G., Walter, S., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., Beckett, L. A., Jack, C. R., Jr, Jagust, W., Toga, A. W., Saykin, A. J., Morris, J. C., Green, R. C., Weiner, M. W., y Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2010). Clinical core of the Alzheimer's disease neuroimaging initiative: Progress and plans. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association, 6*(3), 239–246. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.03.006

Arango-Lasprilla, J. C., Cuetos, F., Valencia, C., Uribe, C., y Lopera, F. (2007). Cognitive changes in the preclinical phase of familial Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 29*(8), 892–900. https://doi.org/10.1080/13803390601174151

Arboleda-Velasquez, J. F., Lopera, F., O'Hare, M., Delgado-Tirado, S., Marino, C., Chmielewska, N., Saez-Torres, K. L., Amarnani, D., Schultz, A. P., Sperling, R. A., Leyton-Cifuentes, D., Chen, K., Baena, A., Aguillon, D., Rios-Romenets, S., Giraldo, M., Guzmán-Vélez, E., Norton, D. J., Pardilla-Delgado, E., Artola, A., … Quiroz, Y. T. (2019). Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: A case report. *Nature Medicine, 25*(11), 1680–1683. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0611-3.

Ardila, A., Lopera, F., Rosselli, M., Moreno, S., Madrigal, L., Arango-Lasprilla, J. C., Arcos, M., Murcia, C., Arango-Viana, J. C., Ossa, J., Goate, A., y Kosik, K. S. (2000). Neuropsychological profile of a large kindred with familial Alzheimer's disease caused by

the E280A single presenilin-1 mutation. *Archives of Clinical Neuropsychology, 15*(6), 515-28. https://doi.org/10.1016/S0887-6177(99)00041-4

Bekris, L. M., Yu, C. E., Bird, T. D., y Tsuang, D. W. (2010). Genetics of Alzheimer disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 23*(4), 213–227. https://doi.org/10.1177/0891988710383571

Bobes, M. A., García, Y. F., Lopera, F., Quiroz, Y. T., Galán, L., Vega, M., Trujillo, N., Valdes-Sosa, M., y Valdes-Sosa, P. (2010). ERP generator anomalies in presymptomatic carriers of the Alzheimer's disease E280A PS-1 mutation. *Human Brain Mapping, 31*(2), 247–265. https://doi.org/10.1002/hbm.20861

Brookmeyer, R., Gray, S., y Kawas, C. (1998). Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *American Journal of Public Health, 88*(9), 1337–1342. https://doi.org/10.2105/ajph.88.9.1337

Cornejo, W., Lopera, F., Uribe, C., y Salinas, M. (1987). Descripción de una familia con demencia presenil tipo Alzheimer. Acta Médica Colombiana, 12(2), 55-61. https://bibliotecadigital.udea.edu.co/bitstream/10495/20315/1/LoperaFrancisco_1987_DescripcionFamiliaDemencia.pdf

Cuetos, F., Arango-Lasprilla, J. C., Uribe, C., Valencia, C., y Lopera, F. (2007). Linguistic changes in verbal expression: A preclinical marker of Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society, 13*(3), 433–439. https://doi.org/10.1017/S1355617707070609

Cuetos, F., Martinez, T., Martinez, C., Izura, C., y Ellis, A. W.. (2003). Lexical processing in Spanish patients with probable Alzheimer's disease. *Brain Research. Cognitive Brain Research,* 17(3), 549–561. https://doi.org/10.1016/s0926-6410(03)00169-1

Fleisher, A. S., Chen, K., Quiroz, Y. T., Jakimovich, L. J., Gomez, M. G., Langois, C. M., Langbaum, J. B., Ayutyanont, N., Roontiva, A., Thiyyagura, P., Lee, W., Mo, H., Lopez, L., Moreno, S., Acosta-Baena, N., Giraldo, M., Garcia, G., Reiman, R. A., Huentelman, M. J., Kosik, K. S., … Reiman, E. M. (2012). Florbetapir PET analysis of amyloid-β deposition in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease kindred: A cross-sectional study. *Lancet. Neurology, 11*(12), 1057–1065. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70227-2

Fleisher, A. S., Chen, K., Quiroz, Y. T., Jakimovich, L. J., Gutierrez Gomez, M., Langois, C. M., Langbaum, J. B., Roontiva, A., Thiyyagura, P., Lee, W., Ayutyanont, N., Lopez, L., Moreno, S., Muñoz, C., Tirado, V., Acosta-Baena, N., Fagan, A. M., Giraldo, M., Garcia, G., Huentelman, M. J., … Reiman, E. M. (2015). Associations between biomarkers and age in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer disease kindred: A cross-sectional Study. *JAMA Neurology, 72*(3), 316–324. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3314

Genentech, Inc. (2022). A Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel-Group Study in Preclinical PSEN1 E280A Mutation Carriers Randomized to Crenezumab or Placebo, and in Non-Randomized, Placebo-Treated Non-Carriers From the Same Kindred, to Evaluate the Efficacy and Safety of Crenezumab in the Treatment of Autosomal-Dominant Alzheimer's Disease. Report NCT01998841. https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/41/NCT01998841/Prot_000.pdf

Jack, C. R., Jr, Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman,

D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., … Contributors (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association, 14*(4), 535–562. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018

Jack, C. R., Jr, Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., y Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet. Neurology, 9*(1), 119–128. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6

Jonsson, T., Atwal, J. K., Steinberg, S., Snaedal, J., Jonsson, P. V., Bjornsson, S., Stefansson, H., Sulem, P., Gudbjartsson, D., Maloney, J., Hoyte, K., Gustafson, A., Liu, Y., Lu, Y., Bhangale, T., Graham, R. R., Huttenlocher, J., Bjornsdottir, G., Andreassen, O. A., Jönsson, E. G., … Stefansson, K. (2012). A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature, 488*(7409), 96–99. https://doi.org/10.1038/nature11283

Lalli, M. A., Cox, H. C., Arcila, M. L., Cadavid, L., Moreno, S., Garcia, G., Madrigal, L., Reiman, E. M., Arcos-Burgos, M., Bedoya, G., Brunkow, M. E., Glusman, G., Roach, J. C., Hood, L., Kosik, K. S., y Lopera, F. (2014). Origin of the PSEN1 E280A mutation causing early-onset Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association, 10*(5 Suppl), S277–S283.e10. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.09.005

Le Guen, Y., Belloy, M. E., Grenier-Boley, B., de Rojas, I., Castillo-Morales, A., Jansen, I., Nicolas, A., Bellenguez, C., Dalmasso, C., Küçükali, F., Eger, S. J., Rasmussen, K. L., Thomassen, J. Q., Deleuze, J. F., He, Z., Napolioni, V., Amouyel, P., Jessen, F., Kehoe, P. G., van Duijn, C., … Rujescu, D. (2022). Association of rare APOE missense variants V236E and R251G with risk of Alzheimer disease. *JAMA Neurology, 79*(7), 652–663. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.1166

Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Larson, E. B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E. L., Samus, Q., … Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet, 390*(10113), 2673-734. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6

Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., Orgeta, V.,… Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet. 396*(10248), 413-46. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6

Lopera, F., Arcos, M., Madrigal, L., Kosik, K., Cornejo, W., y Ossa, J. (1994). Demencia tipo Alzheimer con agregación familiar en Antioquia, Colombia. *Acta Neurológica Colombiana, 10*, 173-187.

Lopera, F., Ardilla, A., Martínez, A., Madrigal, L., Arango-Viana, J. C., Lemere, C. A., Arango-Lasprilla, J. C., Hincapíe, L., Arcos-Burgos, M., Ossa, J. E., Behrens, I. M., Norton, J., Lendon, C., Goate, A. M., Ruiz-Linares, A., Rosselli, M., y Kosik, K. S. (1997). Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1

mutation. *JAMA, 277*(10), 793–799.

Lopera, F., Marino, C., Chandrahas, A. S., O'Hare, M., Villalba-Moreno, N. D., Aguillon, D., Baena, A., Sanchez, J. S., Vila-Castelar, C., Ramirez Gomez, L., Chmielewska, N., Oliveira, G. M., Littau, J. L., Hartmann, K., Park, K., Krasemann, S., Glatzel, M., Schoemaker, D., Gonzalez-Buendia, L., Delgado-Tirado, S., … Quiroz, Y. T. (2023). Resilience to autosomal dominant Alzheimer's disease in a Reelin-COLBOS heterozygous man. *Nature Medicine, 29*(5), 1243–1252. https://doi.org/10.1038/s41591-023-02318-3

Parra, M. A., Abrahams, S., Logie, R. H., Méndez, L. G., Lopera, F., y Della Sala, S. (2010). Visual short-term memory binding deficits in familial Alzheimer's disease. *Brain*, *133*(9), 2702–2713. https://doi.org/10.1093/brain/awq148.

Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G-C., Wu, Y-T., y Prina, M.Word. (2015). Alzheimer Report. (2015). World Alzheimer Report 2015. The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2015/

Quiroz, Y. T., Sperling, R. A., Norton, D. J., Baena, A., Arboleda-Velasquez, J. F., Cosio, D., Schultz, A., Lapoint, M., Guzman-Velez, E., Miller, J. B., Kim, L. A., Chen, K., Tariot, P. N., Lopera, F., Reiman, E. M., y Johnson, K. A. (2018). Association between amyloid and tau accumulation in young adults with autosomal dominant Alzheimer disease. *JAMA Neurology, 75*(5), 548–556. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4907

Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., y van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *Lancet, 397*(10284), 1577–1590. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4

Xiao, X., Liu, H., Liu, X., Zhang, W., Zhang, S., y Jiao, B. (2021). APP, PSEN1, and PSEN2 variants in Alzheimer's disease: Systematic re-evaluation according to ACMG guidelines. *Frontiers in Aging Neuroscience, 13*, 695808. https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.695808

Baterías de Diagnóstico Neuropsicológico para Hispanohablantes

Feggy Ostrosky Shejet

Laboratorio de Psicofisiología y Neuropsicología, Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

Nota de Autor

Feggy Ostrosky Shejet https://orcid.org/0000-0002-1823-9170

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a Feggy Ostrosky Shejet. Laboratorio de Psicofisiología y Neuropsicología, Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Ciudad Universitaria Avenida, C.U., 04510, Ciudad de México, México. Correo electrónico: feggyostrosky@gmail.com

Resumen

El Dr. Alfredo Ardila, fue una figura central para el desarrollo de la neuropsicología en Latinoamérica. Durante más de tres décadas tuve la oportunidad de colaborar con él en diversas líneas de investigación incluyendo el estudio de los efectos de los factores socio-culturales en el desarrollo de procesos cognoscitivos, el desarrollo y funcionamiento de los lóbulos frontales y las funciones ejecutivas, trastornos cognoscitivos en enfermedades degenerativas y en la evaluación de las secuelas cognoscitivas y comportamentales resultantes de patologías cerebrales. En el área de la neuropsicología clínica es importante contar con medidas confiables y culturalmente adaptadas. El español es el idioma oficial en más de 20 países y el segundo idioma más hablado en el mundo. Uno de los objetivos de nuestra investigación fue el desarrollo y estandarización de diversas pruebas y baterías neuropsicológicas, diseñadas para evaluar orientación, atención y concentración, funciones ejecutivas, memoria de trabajo, memoria verbal y visoespacial inmediata y evocada. Nuestras baterías de pruebas cuentan con normas de 3 a 85 años edad y niveles de escolaridad que van desde 0 a 22 años de educación. El tomar en cuenta los efectos del desarrollo y del nivel educativo, incrementa la sensibilidad y la especificidad de las baterías neuropsicológicas. En este artículo de revisión se presentan siete baterías de pruebas neuropsicológicas, adaptadas y estandarizadas en población hispanohablantes de acuerdo a la edad y a la escolaridad. Todas las baterías fueron desarrolladas en conjunto con el Dr. Ardila.

Palabras clave: baterías neuropsicológicas, hispanohablantes, estandarización

Neuropsychological Diagnostic Batteries for Spanish Speakers

Abstract

Alfredo Ardila was a central figure in the development of Neuropsychology in Latin America. I have the immense fortune of working with him in several lines of research including the socio-cultural effects on the development of cognitive processes, the development of frontal lobe and executive functions, and the development of neuropsychological measures taking into consideration culture, age, and education factors. In the field of neuropsychology there is an increasing need for reliable and culturally fair assessment measures. Spanish is the official language in more than 20 countries and the second most spoken language in the world. The purpose of this research was to develop and standardize neuropsychological batteries, designed to assess orientation, attention and concentration, executive functions, working memory and immediate and delayed verbal and visual memory. Norms were obtained in monolingual Spanish speaking subjects aged 3 to 85 years. Educational level ranged from 0 to 22 years of education. The consideration of the developmental factors and the effects of education can improve the sensitivity and specificity of neuropsychological measures. This review article presents seven neuropsychological batteries developed together with Dr. Ardila.

Key words: neuropsychology batteries, Spanish speakers, standardization

Baterías de Diagnóstico Neuropsicológico para Hispanohablantes

Tuve el honor y el privilegio de conocer al Dr. Alfredo Ardila en 1990 cuando asistió como profesor invitado al Departamento de Psicofisiología de la Universidad Nacional Autónoma de México. Inmediatamente se desarrolló entre nosotros una amistad entrañable y un espíritu de investigación conjunto que fue enfocado en diversas líneas de investigación. La inteligencia, el entusiasmo y la generosidad de Alfredo para compartir sus conocimientos, ha guiado mi trabajo de investigación, siempre acompañada de sus consejos y valiosos comentarios.

Las líneas de investigación en las que trabajamos incluyeron el estudio de la neurobiología de la violencia, los trastornos cognoscitivos en enfermedades degenerativas, el efecto de los factores socio-culturales en el desarrollo de procesos cognoscitivos, el desarrollo y funcionamiento de los lóbulos frontales y las funciones ejecutivas y la evaluación de las secuelas cognoscitivas y comportamentales resultantes de patologías cerebrales.

Con la colaboración de un gran número de estudiantes e investigadores, desarrollamos, implementamos y publicamos diversas baterías de pruebas neuropsicológicas, las cuales fueron adaptadas y estandarizadas en población hispanohablantes de acuerdo a edad y escolaridad. El objetivo de este artículo es presentar los productos desarrollados durante más de tres décadas de trabajo.

La valoración neuropsicológica es fundamental no solamente en la búsqueda y descripción de posibles anormalidades asociadas con un daño cerebral (síndromes neuropsicológicos), sino también en el análisis de la topografía y extensión del proceso patológico, en la propuesta sobre la posible evolución del paciente y en la sugerencia de medidas terapéuticas. Tiene implicaciones teóricas, clínicas y prácticas. Esperamos que los trabajos teóricos y de investigación tengan impacto en la calidad de vida, en el diagnóstico y la rehabilitación de los pacientes y familiares que se encuentran desorientados acerca del futuro de sus familiares.

En esta revisión se presentan baterías neuropsicológicas en español desarrolladas en conjunto con el Dr. Alfredo Ardila.

Baterías Neuropsicológicas para Hispanohablantes

Al analizar los datos relacionados con el esfuerzo de implementar estudios y esquemas para el diagnóstico de alteraciones neuropsicológicas asociadas al daño cerebral, encontramos que en Latinoamérica frecuentemente se utilizan pruebas neuropsicológicas traducidas que fueron desarrolladas en otros países, y se emplean las normas de otras poblaciones, lo cual, sin duda invalida los resultados. Uno de los problemas asociados con las traducciones es que se asume que los constructos evaluados son los mismos que para las poblaciones que fueron desarrolladas originalmente; además las traducciones se hacen de manera literal, sin tomar en cuenta la relevancia cultural de los ítems.

Por ejemplo, utilizar el deletreo de palabras en orden inverso para evaluar atención (e.g. Mini-Mental State Examination [MMSE]; Folstein et al., 1975), nombrar los dedos de la mano para evaluar dificultades de denominación y lenguaje (Alzheimer's Disease Assessment Scale; Rosen et al., 1984) o preguntar las estaciones del año para evaluar orientación como ocurre en varias escalas geriátricas, puede resultar inapropiado en ciertos países y contextos culturales.

Así por ejemplo, en muchos países latinoamericanos los cambios estacionales pueden ser tan sutiles que pasan desapercibidos y por lo tanto la noción de estaciones del año es un concepto sin sentido e irrelevante. En muchas partes del mundo rara vez se utilizan los nombres de los dedos de las manos inclusive por personas neurológicamente intactas y con alta escolaridad.

El uso de estímulos visuales que son de alta frecuencia en una cultura, pueden no serlo en otra (e.g., el dibujo de un pretzel o un espárrago) por lo que su uso también resulta poco relevante. La simple traducción, el uso inapropiado de estímulos verbales y visuales, así como el uso de normas inapropiadas y que no toman en cuenta la variabilidad cultural, tiene como consecuencia una pobre sensibilidad (falta de detección de patología) y una baja especificidad (sobre detección de patología en la población normal).

Es por esto que no solo es importante poder contar con datos normativos de población hispanohablante sino que, debido a la influencia del nivel socio-cultural en las funciones cognoscitivas sobre todo en Latinoamérica, en donde la población con analfabetismo total y funcional es muy alta, las pruebas deben incluir perfiles de ejecución de esta población.

En conclusión, la valoración cognitiva tanto de población intacta como patológica requiere el uso de instrumentos neuropsicológicos objetivos y confiables diseñados y adaptados específicamente para la población a la que se pretende evaluar y se debe contar con los datos normativos apropiados para poder establecer un panorama preciso de la naturaleza de los déficits.

En el área de evaluación neuropsicológica desarrollamos numerosas pruebas y baterías de pruebas que intentan evaluar de forma amplia las funciones psicológicas, tanto en su nivel más complejo como en los componentes básicos.

La interpretación de los errores se realiza de acuerdo con un estándar de comparación que puede ser normativo (derivado de una población apropiada) o individual (derivado de la historia del paciente, del tipo de conductas que se evalúen y del objetivo de la evaluación). Así, por ejemplo, hay baterías de pruebas estandarizadas y baterías no estandarizadas que se integran por pruebas diseñadas y adaptadas a la necesidad individual de cada paciente.

Para evaluar pruebas y baterías de pruebas neuropsicológicas se han señalado diversos criterios. En relación con los exámenes es importante considerar los siguientes requisitos:

a) Deben medir la ejecución del paciente con estímulos y respuestas en todas las modalidades (visuales, auditivas, cinestésicas).
b) Serán cualitativos, es decir, tienen que aportar información relacionada con el cómo y el porqué de la deficiencia en la ejecución.
c) Deben medir habilidades verbales y no verbales.
d) Deben minimizar los efectos de la educación y la inteligencia sobre la ejecución de la prueba.
e) Tienen que ser confiables, a fin de que distintos examinadores, y el mismo examinador, pero en ocasiones diferentes obtenga resultados comparables.
f) Han de incluir un número suficiente de ítems en cada subprueba, con el objeto de que la variabilidad poco sistemática en la respuesta no altere drásticamente los resultados de la prueba.
g) Deben incluir pruebas con dificultad graduada en cada modalidad.

h) Deben aportar información que permita hacer posibles predicciones acerca del curso y la extensión de la recuperación potencial del paciente.
i) Deben aportar información que pueda utilizarse en la plantación puesta en marcha de la rehabilitación.

Diversas investigaciones han mostrado que los factores socioculturales son variables importantes cuando se ejecutan pruebas neuropsicológicas (Ardila, Ostrosky-Solís et al., 2000; Castro-Caldas et al., 1997; Ostrosky-Solís y Lozano, 2006, 2009; Ostrosky-Solís y Ramírez, 2008; Ostrosky-Solís et al., 1985, 1998, 2000, 2001, 2003, 2010; Ostrosky-Solis, Gómez Pérez et al., 2004; Ramírez et al., 2005). En la Tabla 1 se incluyen las siete baterías desarrolladas con el Dr. Alfredo Ardila.

Tabla 1

Baterías Neuropsicológicas Desarrolladas y Estandarizadas en Población Hispanohablante

Baterías Neuropsicológcias	**Autores**
Esquema de Evaluación Neuropsicológico	Ardila y Ostrosky-Soís, 1991, 2000
Batería Neuropsicológica Breve en Español: NEUROPSI	Ostrosky-Solís, Ardila y Roselli, 1999, 2019
NEUROPSI: ATENCIÓN Y MEMORIA	Ostrosky-Solís, Gómez, Matute, Rosselli, Ardila y Pineda, 2003, 2007, 2019
Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI)	Matute, Rosselli, Ardila y Ostrosky, 2007
Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (BANFE)	Flores, Ostrosky y Lozano, 2008, 2012, 2014, 2021
Batería Neuropsicológica para Preescolares (BANPE)	Ostrosky, Lozano y González, 2016, 2023
Batería Neuropsicológica Computarizada de Tamizaje-BNCT	Ostrosky, Lozano y González, 2023; Ostrosky, Lozano, González, Torres et al., 2003

Esquema de Evaluación Neuropsicológico de Ardila y Ostrosky (1991, 2000)

El esquema de evaluación es una adaptación y desarrollo de los procedimientos diagnósticos utilizados por A. R. Luria. El objetivo fue desarrollar un instrumento para la evaluación de las alteraciones cerebrales, suficientemente confiable y adaptada a la población hispanohablante minimizando la influencia de factores socioculturales. Para enriquecer el esquema se añadieron ítems adicionales, tomados de distintos investigadores y de diversas pruebas de evaluación psicológica y neurológica.

El esquema pretende entonces evaluar el funcionamiento cerebral básico, los procesos psicológicos fundamentales y, en consecuencia, minimizar factores relativos al fondo sociocultural del paciente, su historia educativa y sus condiciones anteriores. Se diseñó para que las tareas incluidas pudieran ser aplicadas dando una cantidad mínima de instrucciones verbales. El esquema de exploración incluye nueve partes (áreas) y consta de 98 ítems (algunos de los cuales se dividen en varios sub-ítems), con un total de 195 posibles calificaciones (signos) logradas con base en diferentes criterios.

En el sistema de calificación o evaluación se pone el acento en dos aspectos.: la calidad de los errores en donde cada ítem se evalúa según uno o varios criterios, y no busca determinar simplemente si se ejecuta o no la tarea. Además, permite efectuar una cuantificación sencilla, en cuanto es posible utilizar tres categorías generales para cada criterio que utiliza los siguientes signos (0) equivale a ejecución normal; (1) a ejecución regular (afección moderada), y (2) a ejecución imposible (compromiso severo). Se propone que los signos se califiquen en el sentido de la presencia del criterio (por ejemplo, presencia de perseveración) o ausencia del criterio (por ejemplo, ausencia de fluidez); los primeros podrían considerarse positivos y los segundos, negativos.

Para cada uno de los reactivos, se presenta una guía de impresión diagnóstica que resume la posible localización de la alteración cerebral que produce el trastorno. Por ejemplo, en el Área de reconocimiento viso perceptual, en el reactivo de reconocimiento simultáneo, se presenta al paciente una lámina en la que hay tres objetos dibujados horizontalmente y se deja frente a sus ojos durante tres segundos. Se le retira y se le pide que identifique los objetos en una serie de láminas colocadas frente a él, los errores pueden estar asociados a:

a) Lesiones occipito-parietales del hemisferio izquierdo, que ocasionan que el paciente perciba solo uno de los objetos hay ataxia en la mirada, simultagnosia.
b) Lesiones parieto occipital contralateral, si se omite uno de los lados (más probablemente el izquierdo) o solo realiza movimientos exploratorios en una dirección. Heminatención: agnosia espacial unilateral.

El esquema de diagnóstico neuropsicológico (EDN) es una guía para la exploración cualitativa del funcionamiento cognoscitivo, no cuenta con datos normativos pero si con perfiles de ejecución de población neurológicamente intacta y con daño. Con el objeto de lograr una primera aproximación a la norma de ejecución en el esquema de diagnóstico neuropsicológico, se realizó una aplicación de todas las tareas incluidas, a 109 sujetos pertenecientes a dos niveles socioculturales diferentes. Se encontraron diferencias significativas en los aspectos más elaborados del lenguaje y en la coordinación, secuenciación y programación motora, favorables a los sujetos pertenecientes al nivel sociocultural alto. Se encontró una interacción entre el nivel sociocultural y el sexo. Hallándose una ejecución más pobre en las mujeres del nivel sociocultural bajo (Ostrosky-Solís et al., 1985, 1986). También se aplicó a una muestra de sujetos con daño cerebral y se encontró que el EDN logró reconocer a 83% de los pacientes con daño cerebral demostrado por la Tomografía Axial Computarizada con un total de aciertos de 88.2%. No se encontraron falsos positivos (Ostrosky y Ardila, 1991; Quintanar et al., 1988;).

Batería Neuropsicológica Breve en Español: NEUROPSI (Ostrosky-Solís, Ardila et al., 1999, 2019)

La Batería Neuropsicológica Breve en Español NEUROPSI fue desarrollada tomando en consideración los principios y procedimientos que se han descrito dentro de la evaluación neuropsicológica. Es por esto que se incluyen medidas para evaluar dominios específicos que se ven alterados diferencialmente ante algún daño cerebral. Esta batería incluye procedimientos estandarizados tanto de administración como de la calificación de las subpruebas. Cada una de éstas incluye ítems que son relevantes para los individuos de habla hispana y pueden ser aplicadas a personas analfabetas y de baja escolaridad. En las subpruebas de lenguaje se incluyen dibujos que previamente fueron estandarizados en población hispanohablante de acuerdo a su imaginabilidad y frecuencia (alta, media y baja frecuencia) (Aveleyra et al., 1996).

Los dominios cognoscitivos que abarca el NEUROPSI son: orientación, atención y concentración, lenguaje, memoria, funciones ejecutivas, lectura, escritura y cálculo; cada una de estas áreas incluye varias subpruebas. La evaluación de cada área cubre diferentes aspectos de ese dominio cognoscitivo en particular. De este modo, la valoración de la memoria comprende el recuerdo inmediato y demorado de información de tipo verbal y visual no verbal. La evocación se evalúa a través del recuerdo libre y por dos tipos de claves (agrupación semántica y reconocimiento). La evaluación del lenguaje abarca la valoración de varios parámetros tales como la denominación, repetición, comprensión y fluidez. La evaluación de la atención abarca el nivel de alerta, capacidad de retención, eficiencia de la vigilancia, concentración y atención selectiva. Las funciones ejecutivas incluyen la solución de problemas (abstracción y categorización) y tareas de programación motora. Potencialmente, el NEUROPSI proporciona datos relacionados con distintos síndromes neuroanatómicos.

La administración de esta prueba toma aproximadamente de 25 a 30 minutos con una confiabilidad test-retest es de 0.89 para el puntaje total. La confiabilidad para las subpruebas va de 0.89 a 1.0. Los coeficientes de correlación entre jueces van de 0.93 a 1.0 y los índices de sensibilidad y especificidad en demencia leve y moderada son de 83.63% y 82.07% (Ostrosky-Solís et al., 1999, Ostrosky-Solís, Ardila et al., 2019).

Inicialmente los datos normativos fueron obtenidos de una muestra de 850 sujetos, en cuatro rangos de edades (16-30, 31-50, 51-65 y 66-85 años) y cuatro niveles de escolaridad (nula, 1-4, 5-9, y más de 10 años) en donde cada grupo estuvo integrado por más de 50 sujetos (Ostrosky et al., 1999,2019). El manual del NEUROPSI distingue cuatro niveles de desempeño en cada rango de edad y nivel de escolaridad: normal (dentro de una desviación estándar), leve (entre una y dos desviaciones estándar), moderado (entre dos y tres desviaciones estándar) y severo (más de tres desviaciones estándar con relación a las medias en cada grupo de edad y de escolaridad). Recientemente se compararon los resultados que se obtuvieron con 850 sujetos con una nueva muestra que incluyó 1614 sujetos nuevos, se compararon los datos estadísticos que se obtuvieron con la muestra de 850 sujetos y la muestra adicional de 1614 sujetos, y no se encontraron diferencias estadísticas entre estas dos muestras por lo que no se constató la validez y estabilidad de los parámetros estadísticos previamente obtenidos.

La interpretación de los resultados obtenidos es:

1. Interpretación cuantitativa, a cada ítem se le asigna un valor numérico y de este modo puede ser comparado posteriormente con el desempeño de la población de referencia.

2. Interpretación cualitativa, se pueden identificar y analizar diferentes patrones de errores. Por ejemplo, además de un puntaje total de memoria, la batería aporta datos de la curva de aprendizaje, efectos de primacía y recencia, intrusiones, perseveraciones, agrupación serial vs agrupación semántica y parámetros del desempeño en el reconocimiento (discriminabilidad y sesgo de respuesta).

Esta batería ha sido utilizada en numerosas investigaciones que se han llevado a cabo con población de habla hispana. Uno de los primeros estudios que se realizaron fue en pacientes con hipertensión sistémica primaria (HSP) (Ostrosky-Solís et al., 2001). También se ha utilizado para establecer índices de sensibilidad y especificidad en un grupo de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (Picasso et al., 2005) y en una muestra de pacientes con demencia y deterioro cognitivo incipiente (DCI) (Mejía et al., 2004, 2006) tanto en México como en Brasil (Abrisqueta-Gomez et al., 2008). Ya que el NEUROPSI cuenta con normas para personas con baja escolaridad y analfabetas, ha sido utilizado para evaluar el impacto de variables como el nivel de escolaridad y la cultura en el perfil cognitivo de adultos neurológicamente intactos (Ostrosky-Solís, Ramírez et al., 2004).

NEUROPSI: ATENCIÓN Y MEMORIA (Ostrosky-Solís, Gómez et al., 2007, 2019)

El funcionamiento adecuado en la vida diaria requiere tanto de la función de atención como de la memoria, los cuales, a su vez, son prerrequisitos indispensables para el funcionamiento correcto de otros procesos cognoscitivos (Lezak et al., 2004). Dentro de los trastornos cognoscitivos asociados a una alteración del sistema nervioso central, se encuentran los problemas de atención y memoria en población infantil, adultos y población geriátrica, por lo que es necesario llevar a cabo una evaluación completa de estos procesos cuando se sospecha que están comprometidos debido a algún proceso patológico.

El desarrollo de las funciones de atención y memoria implica un complejo patrón de cambio, algunos aspectos exhiben cambios significativos mientras que otros presentan gran estabilidad a lo largo de la vida. A la fecha, existen pocos estudios longitudinales que evalúen muestras que abarquen un amplio rango de edad, así como un espectro completo de las funciones atencionales y mnésicas, lo que restringe la comprensión del desarrollo de estas funciones vistas como un proceso complejo y continuo.

Es por esto se desarrolló el NEUROPSI ATENCIÓN Y MEMORIA para evaluar los componentes de la atención y memoria a lo largo de la vida y así poder contar con índices objetivos que puedan ser utilizados tanto en la práctica clínica como en el contexto experimental. Los procedimientos de evaluación de los múltiples sistemas atencionales y de memoria se basan en evidencia tanto experimental como clínica y de disociaciones neuropsicológicas, psicofarmacológicas y del desarrollo en diversas situaciones.

Para obtener las normas se administró a un total de 950 sujetos normales entre 6 y 85 años de edad. De acuerdo a la edad, se dividió a la muestra en nueve grupos: 6-7, 8-9, 10-11, 12-13, 14-15, 16-30, 31-55, 56-64 y 65-85, en donde cada grupo estuvo integrado por 55 sujetos. Debido a la importancia que tiene la evaluación de población analfabeta, se estratificó la muestra de adultos de acuerdo con 3 niveles educativos: bajo 0 a 3 años de estudios, medio 4 a 9 años de estudio, y alto 10 a 24 años de escolaridad (Ostrosky-Solís et al., 2003).

El NEUROPSI ATENCIÓN Y MEMORIA evalúa las siguientes áreas: orientación, atención y concentración, funciones ejecutivas, memoria de trabajo, memoria verbal y visual (inmediata y demorada); cada una de estas áreas incluye varias subpruebas que cubren distintos aspectos de ese dominio cognitivo. De este modo, la evaluación de la atención incluye el nivel de alerta, la eficiencia de la vigilancia y concentración y atención selectiva. La evaluación de las funciones ejecutivas comprende la formación de conceptos, flexibilidad, inhibición y programación de pruebas motoras. La memoria por su parte abarca la evocación inmediata y demorada de información verbal (por ejemplo, aprendizaje de listas de palabras que contienen 12 ítems pertenecientes a 3 categorías semánticas de alta frecuencia en el español; animales, frutas y partes del cuerpo) y no verbal. El recuerdo demorado de la información verbal incluye la evocación libre de la información y el recuerdo por claves semánticas y reconocimiento.

En total se obtienen 30 puntos. La subprueba del Stroop (Stroop, 1935) no se aplicó a personas con menos de 4 años de escolaridad y la figura de Rey-Osterreith (Osterreith, 1944), fue sustituida por una figura semicompleja (Ostrosky-Solís et al., 1999) en el grupo de niños de 6-7 años y en adultos con menos de 4 años de escolaridad.

Al igual que en la Batería Neuropsicológica Breve en español NEUROPSI, los ítems utilizados en esta prueba no fueron simplemente traducidos, si no que fueron adaptados de acuerdo con su frecuencia de ocurrencia y relevancia para la población hispanohablante (Aveleyra et al.,1996). Por ejemplo, en la fluidez fonológica se utilizó la letra P, esta letra fue seleccionada en base a su proporción de palabras que inician con esta letra en el español en relación al total de palabras en el diccionario español.

La interpretación del NEUROPSI ATENCIÓN Y MEMORIA sigue la misma lógica de la prueba NEUROPSI. Se obtiene una interpretación cuantitativa del puntaje total y datos cualitativos de cada una de las subpruebas. La prueba permite obtener un puntaje global de la prueba y además un puntaje por separado para las funciones de atención, funciones ejecutivas y de memoria. Además, se pueden graficar los puntajes de cada subprueba en un perfil que permite observar de manera gráfica y a detalle el desempeño del sujeto.

Los puntajes normalizados del total global de la prueba así como de las dos subescalas, tienen una media de 100 y una desviación estándar de 15, lo que permite clasificar la ejecución del sujeto en un nivel normal alto (116 – en adelante), normal (85 – 115), con alteraciones leves (70 – 84) o con alteraciones severas (69– o menos).

La confiabilidad test-retest es de 0.88 para el puntaje total. La confiabilidad para las subpruebas va de 0.84 a 1.0. Los coeficientes de correlación entre jueces van de 0.90 a 1.0 y los índices de sensibilidad y especificidad en demencia leve y moderada son de 82.3 y 86.0%, en traumatismos craneoencefálicos moderados y severos son de 88.3 y 90.0%, (Ramírez y Ostrosky-Solís, 2009a).

Esta batería ha sido utilizada en numerosas investigaciones que se han llevado a cabo con población de habla hispana. Se ha utilizado para establecer índices de sensibilidad y especificidad en un grupo de pacientes con traumatismos craneoencefálicos leves y moderados (Ramírez y Ostrosky-Solís, 2009), en una muestra de pacientes con déficit de atención e hiperactividad, en estudios sobre neurobiología de la violencia (Arias y Ostrosky-Solís, 2008, 2010; Ostrosky et al., 2008), en la valoración de los efectos del consumo del alcohol, marihuana y cocaína en población estudiantil (Ostrosky-Solís, Borja et al., 2012; Ostrosky-Solís, Díaz et al., 2012; Ostrosky-Solís, Ramírez et al., 2012) en la valoración de los efectos de la terapia de

reemplazo hormonal (Aveleyra et al., 2005) y en la valoración de los efectos cognoscitivos de la insuficiencia renal (Sánchez-Román et al., 2008, 2011).

Evaluacón Neuropsicológica Infantil (ENI) (Matute et al., 2007)

El objetivo de la Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI) es disponer de una batería extensa de pruebas que incluyeran todos los aspectos cognoscitivos que potencialmente se pueden analizar en un niño. Sin embargo, según las necesidades e intereses del examinador, las diferentes subpruebas se pueden aplicar separadamente. También incluye un examen de lateralidad manual y de signos neurológicos blandos.

La ENI se estandarizó y normalizó en una muestra de 788 niños mexicanos y colombianos con edades comprendidas entre los 5 y los 16 años. Incluye la evaluación de 13 áreas cognitivas diferentes: atención, habilidades constructivas, memoria (codificación y evocación diferida), percepción, lenguaje oral, habilidades metalingüísticas, lectura, escritura, matemáticas, habilidades viso espaciales, habilidades conceptuales y funciones ejecutivas. Su aplicación completa puede tomar unas tres horas, pero varía dependiendo de la edad y las condiciones del niño.

Una vez obtenidas las puntuaciones directas, en cada subprueba se pueden calcular los puntajes z, los puntajes escalares (media=10; desviación estándar=3), los percentiles y los puntajes T. Para obtener las calificaciones por dominio se suman los puntajes escalares y se calculan las puntuaciones z, los puntajes escalares y los percentiles.

Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (Flores et al., 2008, 2012, 2014, 2021)

Los procesos cognitivos soportados por la corteza prefrontal (CPF), como las funciones ejecutivas (FE), se caracterizan por presentar una importante diversidad en sus alteraciones, ya que el desarrollo de los sujetos puede afectarse en diversas áreas por separado (Samango-Sprouse, 1999), por lo que varias patologías del desarrollo pueden afectar diferentes FE (Zelazo y Muller, 2002).

En adultos, el daño frontal es una entidad más común de lo que se cree, se ha demostrado a través de resonancia magnética funcional que la región que con más frecuencia se daña como consecuencia de traumatismo cráneo-encefálico son los lóbulos frontales (Kertesz, 1994). Ante este tipo de daño se presentan una serie de alteraciones muy importantes en la conducta, la regulación del estado de ánimo, el pensamiento y el comportamiento social (Stuss y Levine, 2002).

La batería neuropsicológica para la valoración de funciones ejecutivas y lóbulos frontales es un instrumento que agrupa un número importante de pruebas neuropsicológicas de alta confiabilidad y validez para la evaluación de procesos cognitivos (entre ellos las funciones ejecutivas) que dependen principalmente de la CPF.

El trabajo de selección y diseño de la batería se basó en cuatro aspectos principales:

a) División de procesos y sistemas dentro de la CPF.

b) Correlato anátomo-funcional.

c) Enfoque neuropsicológico clínico (validez y confiabilidad clínico- neuropsicológica).

d) Soporte de estudios experimentales de neuroimagen funcional.

Las pruebas que conforman la batería utilizada se seleccionaron en base a su validez neuropsicológica: son pruebas ampliamente utilizadas por la comunidad internacional, con suficiente soporte en la literatura científica, con especificidad de área, determinada tanto por estudios con sujetos con daño cerebral, así como también con estudios de neuroimagen funcional que apoyan esta especificidad de área; este es un procedimiento de validez convergente y clínica propuesto para la neuropsicología (Stuss y Levine, 2002).

Las pruebas se seleccionaron y dividieron principalmente con base al criterio anatomo-funcional: pruebas que evalúan funciones complejas que dependen de la corteza orbitofrontal (COF), CPF medial (CPFM), CPF dorsolateral (CPFDL) y de la CPF anterior (CPFA). Está integrada por quince pruebas que evalúan diversas funciones tales como: planeación, flexibilidad mental, control inhibitorio, memoria de trabajo, procesamiento riesgo-beneficio, abstracción y metacognición.

Escala Comportamental

Además de las pruebas específicas, la Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas incluye una escala comportamental que se aplica tanto a familiares como a un informante. Incluye 30 reactivos que se califican en una escala tipo Likert que oscila de 1 a 5 (1 casi nunca, 2 raras veces, 3 algunas veces, 4 frecuentemente y 5 casi siempre). Se analizan tanto las respuestas del paciente, del informante y las discrepancias que existen entre los dos. La discrepancia entre las dos calificaciones puede reflejar una falta de introspección por parte del paciente o del informante o una falta de autoconciencia por parte del paciente, lo cual es también relevante para el diagnóstico. Las preguntas están diseñadas para evaluar la integridad de:

Área prefrontal anterior

Participo en actividades espontáneamente.

Comienzo tareas pero no las termino.

Tengo dificultad para iniciar una actividad, me falta iniciativa, motivación.

Área Orbitofrontal

Me enojo o irrito fácilmente, tengo arrebatos emocionales sin una buena razón.

Hago las cosas impulsivamente.

Río o lloro fácilmente.

Área dorsolateral

Repito ciertas acciones o me quedo fijo en ciertas ideas.

Cometo los mismos errores una y otra vez, no aprendo de la experiencia pasada.

No soy consciente de los problemas o cuando cometo errores.

Para obtener las normas se administró la prueba a 450 sujetos normales de entre 6 y 55 años de edad. De acuerdo a la edad, se dividió a la muestra en siete grupos: 6-7, 8-9, 10-11, 12-13, 14-15, 16-30 y 31-55. Debido a la importancia que tiene el nivel escolar en la evaluación neuropsicológica, se estratificó la muestra de adultos de acuerdo a 2 niveles de escolaridad: de 4 a 9 años y 10 a 24 años.

La batería neuropsicológica para la valoración de funciones frontales y ejecutivas permite obtener no sólo un índice global del desempeño en la batería sino también un índice del funcionamiento de las 3 áreas prefrontales evaluadas: corteza orbitomedial, dorsolateral y prefrontal anterior. Las puntuaciones normalizadas tienen una media de 100 y una desviación estándar de 15, la interpretación de la puntuación total, así como la de cada una de las áreas

permite clasificar la ejecución de una persona de la siguiente manera: normal alto (116 en adelante), normal (85-115), alteraciones leves a moderadas (70-84) y alteraciones severas (menos de 69).

Esta batería también cuenta con un perfil de ejecución en el cual se puede observar gráficamente un resumen de las puntuaciones normalizadas correspondientes a cada una de las subpruebas. Este perfil señala las habilidades e inhabilidades del sujeto en cada una de las áreas cognoscitivas evaluadas. Las puntuaciones normalizadas de las subpruebas tienen una media de 10 y una desviación estándar de 3. Al igual que con la puntuación total, los parámetros de normalización permiten obtener un grado o nivel de alteración de las funciones cognoscitivas que se clasifican en: 1) normal alto, 2) normal, 3) alteraciones leves a moderadas, o 4) alteraciones severas para cada una de las subpruebas.

Los resultados obtenidos en la Batería de Lóbulos Frontales y Funciones Ejecutivas se pueden graficar para observar la ejecución general en las diferentes áreas, de acuerdo a las normas en población mexicana, su edad y escolaridad.

La aplicación de la prueba se basa en un análisis cuantitativo y cualitativo de los aciertos y de los errores. El análisis cualitativo de la ejecución considera el concepto de sistema funcional postulado por Luria (1980) de acuerdo al cual las funciones psíquicas superiores sólo pueden existir gracias a la interacción de estructuras altamente diferenciadas, cada una de las cuales hace un aporte especifico propio al todo dinámico y participa en el funcionamiento del sistema cumpliendo funciones propias. El daño en algún eslabón del sistema funcional ocasiona un tipo muy específico de trastorno en estos procesos conductuales complejos. Por lo tanto, según las características del trastorno en el sistema funcional podemos precisar el área cortical del sistema funcional que se ha afectado. El tiempo de aplicación de la batería es de 40 a 50 minutos.

Esta batería ha sido utilizada en numerosas investigaciones que se han llevado a cabo con población de habla hispana. Se ha utilizado para establecer índices de sensibilidad y especificidad en un grupo de pacientes con traumatismos craneoencefálicos leves y moderados (Ramírez y Ostrosky-Solís, 2009) en una muestra de pacientes con déficit de atención e hiperactividad, en estudios sobre neurobiología de la violencia (Arias y Ostrosky-Solís, 2008), y en la valoración de los efectos del consumo del alcohol, marihuana y cocaína en población estudiantil.

Bateria Neuropsicológica para Preescolares (Ostrosky et al., 2016, 2023)

Durante la niñez temprana, que abarca de los 3 a los 6 años, ocurre un momento muy importante en la vida del niño pues comienza la educación preescolar, periodo en el cual se desarrollan habilidades cognitivas, sociales y físicas, no solo derivadas de los cambios madurativos presentes en el desarrollo del sistema nervioso central, sino también como resultado directo de la escolarización. En esta etapa preescolar, se observa que socialmente los niños se involucran más en la interacción con otros, especialmente a partir del juego, el cual se vuelve más imaginativo y elaborado, su pensamiento se caracteriza por operar en el plano concreto y por ende el niño es egocéntrico; aparece la preferencia manual y mejora la fuerza y las habilidades motrices finas y gruesas, además de que se desarrolla la identidad de género, y se vuelven más eficientes al identificar y reconocer emociones básicas en sí mismos y en otros (Papalia et al., 2012). Por su parte la educación preescolar brinda a los niños experiencias de aprendizaje en términos de los pre-requisitos necesarios para el aprendizaje de la lecto-escritura

y el cálculo aritmético, tales como habilidades en análisis y síntesis fonológico, control motriz fino, correspondencia uno a uno y noción de cantidad.

Dadas las características de esta etapa, resulta fundamental contar con instrumentos que nos permitan identificar rezagos o desviaciones del curso de desarrollo cognoscitivo y motor esperado en esta etapa ya que, con base en esto, pueden diseñarse intervenciones oportunas y eficaces que le permitan al niño integrarse de manera funcional tanto a su ambiente académico como social.

La Batería Neuropsicológica para Preescolares incluye técnicas que reflejan las características específicas de cada uno de los procesos cognoscitivos relevantes en esta etapa e incorpora los hallazgos recientes de investigaciones neuroanatómicas y de la neuropsicología del desarrollo.

En la evaluación neuropsicológica infantil es importante considerar un gran número de factores. Se busca la evaluación del funcionamiento de diferentes dominios a partir del análisis cuantitativo y cualitativo, enfatizando principalmente la ejecución de las tareas, además debe de contemplar las quejas de los ambientes significativos en la vida del niño, las características cognitivas y psicosociales, aspectos socioculturales y características biológicas y genéticas.

Es por esto que la batería incluye una historia clínica detallada que puede servir de guía al evaluador para comprender mejor el contexto en el que se presenta el motivo de consulta. También se incluye una valoración de signos neurológicos blandos que puede complementar la información obtenida tanto de la entrevista e historia clínica como de la evaluación neuropsicológica.

La Batería Neuropsicológica para Preescolares permite obtener un índice del desempeño en 16 procesos: orientación, atención y concentración, memoria, lenguaje (articulación, comprensión, expresión), coordinación motora, habilidades académicas, inhibición, memoria de trabajo, flexibilidad, planeación, abstracción, teoría de la mente, procesamiento riesgo-beneficio e identificación de emociones.

Cuenta con puntuaciones totales normalizadas para cada proceso evaluado, las cuales tienen una media de 100 y una desviación estándar de 15, la interpretación de la puntuación total permite clasificar la ejecución de la siguiente manera: normal alto (116 en adelante), normal (85-115), alteraciones leves a moderas (70-84) y alteraciones severas (menos de 69). También se cuenta con un perfil de ejecución en el cual se puede observar gráficamente un resumen de las puntuaciones correspondientes a cada una de las subpruebas, las cuales tienen una media de 10 y una desviación estándar de 3. Al igual que con la puntuación total por cada proceso, los parámetros de normalización permiten obtener un grado o nivel de alteración de las funciones cognoscitivas que se clasifican en: 1) normal alto (11 o más), 2) normal (7 a 10), 3) alteraciones leves a moderadas (4 a 6), o 4) alteraciones severas (1 a 3).

Las normas de fueron obtenidas en una muestra de niños mexicanos de 3 años a 5 años 11 meses encontrándose diferencias estadísticamente significativas en los 16 índices que evalúa la prueba entre los grupos de edad. Esta batería permite obtener datos cuantitativos y cualitativos del desempeño cognoscitivo, lo cual facilita la identificación de las áreas que presenten mayor compromiso y así diseñar intervenciones adecuadas y oportunas.

Batería Neuropsicológica Computarizada de Tamizaje-BNCT (Ostrosky, Lozano, González 2023; Ostrosky, Lozano, González, Torres et al., 2023b)

El surgimiento de la pandemia por Covid-19 y el subsecuente distanciamiento social desencadenaron diversas modificaciones a nivel del sistema de salud, tanto en México como en el resto del mundo; por ejemplo, se tuvo que retomar la telesalud como una solución alternativa ante esta emergencia, esta herramienta tecnológica data desde los inicios de los años 60 y se ha ido desarrollando con los nuevos avances tecnológicos que con el tiempo han ido surgiendo. A partir de esto, la teleneuropsicología y la telepsiquiatría son dos áreas de la salud en las que se ha visto un mayor desarrollo, implementando tanto la evaluación como la atención psicológica y psiquiátrica vía remota, a través de plataformas de videoconferencia en línea.

Algunas de las ventajas de este tipo de servicios en línea son: la comodidad de los usuarios para tratar temas difíciles, la facilidad para aplicar las diversas pruebas y obtener los resultados y por supuesto la disminución del riesgo de contagio por Covid-19. No obstante, las desventajas tratan más sobre las dificultades técnicas como interferencias en la comunicación y en la rapidez de conexión de los servicios de internet, o la poca o nula familiaridad de ciertos usuarios con estas herramientas.

Las baterías extensas son un conjunto de pruebas que exploran las principales funciones cognitivas de forma sistematizada, con el objetivo de detectar y tipificar el perfil cognitivo comportamental de acuerdo a normas diferenciadas. El tiempo de aplicación de las baterías puede ser hasta 240 minutos. Las baterías de pruebas brindan la posibilidad de estudiar los principales síndromes y las alteraciones neuropsicológicas y permiten obtener un mayor control sobre un conjunto de variables (edad, sexo, nivel educativo, etc.) que afectan el rendimiento de los individuos en estas pruebas, mismas que permiten identificar no sólo los déficits sino también las habilidades preservadas en cada paciente, por ello es necesario que la aplicación y el análisis sean realizados por expertos en neuropsicología .

Por otro lado, las pruebas de tamizaje o pruebas de evaluaciones específicas son aquéllas cuyo propósito principal es determinar la probabilidad de un deterioro cognitivo a partir de la puntuación que se obtiene comparando esta puntuación con las normas de referencia. Tienen facilidad en su administración (entre 5 y 30 minutos) e interpretación para determinar si el paciente necesita una evaluación neuropsicológica más extensa. Las pruebas neuropsicológicas de tamizaje deben ser de calificación rápida, además deben ser altamente sensibles a cambios cognitivos; asimismo, deben estar validadas para el grupo cultural y educativo de cada paciente.

Para realizar las evaluaciones a distancia se utilizan diversas pruebas neuropsicológicas. En este contexto, se han creado nuevas pruebas de fácil aplicación como la Batería Neuropsicológica Computarizada de Tamizaje, la cual ayuda a evaluar el funcionamiento cognitivo en población de 3 a 85 años, cuenta con diversos dominios cognitivos y cuya aplicación tiene una duración de 10 a 15 minutos aproximadamente, la calificación se hace de manera automática y se representa mediante un semáforo de ejecución por cada dominio cognitivo. Los resultados obtenidos son indicadores que sugieren o no, una evaluación posterior más detallada respecto a la presente. Esta batería cuenta con normas obtenidas por una muestra integrada por 620 niños y 2083 adultos, dichas normas se establecieron por rangos edad y escolaridad. A partir de estas normas se obtiene un perfil individual de funciones cognoscitivas, el cual señala las

habilidades e inhabilidades del sujeto en cada una de las áreas cognoscitivas evaluadas (Ostrosky, Lozano, González, , Torres et al., 2023)

Conclusiones

La evaluación neuropsicológica ha demostrado ser un procedimiento de diagnóstico válido y confiable. Hay lesiones orgánicas que producen cambios sutiles en la conducta del paciente, de manera que sólo mediante una exploración apropiada se podrán observar las alteraciones consecuentes.

El desarrollo del conocimiento neuropsicológico ha permitido realizar evaluaciones más objetivas y ha logrado que el cerebro sea cada vez menos "silencioso" al examen: esto no solo tiene implicaciones prácticas para el diagnóstico y rehabilitación de pacientes, sino que, según Luria (1980), amplia nuestras perspectivas para un análisis objetivo de las estructuras de las actividades psicológicas humanas complejas.

Los aportes más relevantes de una valoración neuropsicológica es que permiten detectar cuales son las secuelas cognoscitivas y obtener el perfil cognoscitivo de los pacientes identificando áreas de habilidades e inhabilidades que son necesarias para poder implementar un programa de rehabilitación.

La rehabilitación puede estar enfocada en favorecer el funcionamiento global o a mejorar los procesos cognoscitivos que pueden contribuir a un cambio en las habilidades cognoscitivas y esperar que esto se generalice a través de diversas esferas cognoscitivas. La aproximación más global se conoce como de “arriba hacia abajo”, mientras que la específica es conocida como de “abajo hacia arriba” y depende del individuo para que pueda generalizarse. La aplicación de estas dos aproximaciones dependerá del perfil cognoscitivo de cada paciente.

Para obtener información sobre la rehabilitación neuropsicológica se recomienda consultar el libro *Daño Cerebral y su Rehabilitación. Nuevos Tratamientos Neuropsicológicos* (Ostrosky-Solís et al., 2002), también se han desarrollado programas de entrenamiento en donde se han diseñado ejercicios específicos para estimular los procesos de atención, memoria y lenguaje para población hispanohablante. *“¿Problemas de Atención? Un Programa para su estimulación y rehabilitación”* (Ostrosky, Gómez Pérez et al., 2004), *“¿Problemas de Memoria? Un Programa para su estimulación y rehabilitación”* (Ostrosky-Solís, Chayo-Dichi et al., 2005), y *“¿Problemas de Lenguaje? Un Programa para su estimulación y rehabilitación”* (González et al., 2007), e *Intervención Integral en las demencias* (González y Ostrosky, 2020).

Referencias

Abrisqueta-Gomez, J., Ostrosky-Solis, F., Bertolucci, P. H., y Bueno, O. F. (2008). Applicability of the abbreviated neuropsychologic battery (NEUROPSI) in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Disease and Associated Disorders, 22*(1), 72–78. https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3181665397

Ardila, A., y Ostrosky-Solís, F. (1991). *Diagnóstico del Daño Cerebral. Enfoque Neuropsicológico.* Editorial Trillas.

Ardila, A., y Ostrosky-Solís, F. (2000). *Diagnóstico del Daño Cerebral. Enfoque Neuropsicológico* (5a. reimp.). Editorial Trillas.

Ardila, A., Ostrosky-Solís, F., Rosselli, M., y Gómez, C. (2000a). Age-related cognitive decline during normal aging: The complex effects of education. *Archives of Clinical Neuropsychology, 15*(6), 495-513. https://doi.org/10.1016/S0887-6177(99)00040-2

Arias, N., y Ostrosky-Solís, F. (2008). Neuropsicología de la violencia y sus clasificaciones. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 8*(1), 95-114. http://revistaneurociencias.com/index.php/RNNN/article/view/228

Arias, N., y Ostrosky-Solís, F. (2010). Evaluación neuropsicológica de internos penitenciarios. *Revista Chilena de Neuropsicología, 5*(2), 113-127.

Aveleyra, E., Carranza-Lira, S., Ulloa-Aguirrre, A., y Ostrosky-Solís F. (2005). Cognitive effects of hormone therapy in early postmenopausal women. *International Journal of Psychology. 40*(5), 314-323. https://doi.org/10.1080/00207590444000357

Aveleyra, E., Gómez, C., Ostrosky-Solís, F., Rigalt, C., y Cruz, F. (1996). Adaptación de estímulos no verbales de Snodgrass y Vanderwart en población hispano-hablante: Criterios para la denominación, concordancia de imagen, familiaridad y complejidad visual. *Revista Mexicana de Psicología, 13*(1), 15-19.

Castro-Caldas, A., Reis, A., y Guerreiro, M. (1997). Neuropsychological aspects of illiteracy. *Neuropsychological Rehabilitation, 7*(4), 327-338. https://doi.org/10.1080/713755546

Flores, J. C., Ostrosky-Solís, F., y Lozano, A. (2008). Batería de funciones frontales y ejecutivas: Presentación. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 8*(1), 141-158. http://revistaneurociencias.com/index.php/RNNN/article/view/233

Flores, J. C., Ostrosky, F., y Lozano, A. (2012). *Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulo Frontal.* El Manual Moderno.

Flores, J. C., Ostrosky, F., y Lozano, A. (2014). *BANFE-2, Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulo Frontal.* (2a. ed.). El Manual Moderno.

Flores, J. C., Ostrosky, F., y Lozano, A. (2021). *BANFE-3, Batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales.* (3a. ed). El Manual Moderno.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., y McHugh, P. R. (1975). "Mini-Mental State." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research, 12*(3), 189–198. https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6

González, B., y Ostrosky, F. (2020). *Intervención integral en las demencias.* El Manual Moderno.

González, B., Ostrosky-Solís. F., y Chayo-Dichi, R. (2007). *Problemas de Lenguaje. Un Programa para su rehabilitación.* [Manual y Cuaderno de ejercicios]. El Manual Moderno.

Kertesz, A. (1994). *Localization and neuroimaging in neuropsychology.* Academic Press.

Lezak, M. D., Howieson, D. B., y Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment* (4a. ed.) Oxford University Press.

Luria, A. R. (1980). *Higher cortical functions in man.* Basic Books.

Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A., y Ostrosky-Solís, F. (2007). *Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI)* [Protocolo, material, datos normativos]. Manual Moderno.

Mejía, S., Gutiérrez, L. M., Villa, A. R., y Ostrosky-Solís, F. (2004). Cognition, functional status, education, and the diagnosis of dementia and mild cognitive impairment in Spanish-speaking elderly. *Applied Neuropsychology, 11*(4), 196–203. https://doi.org/10.1207/s15324826an1104_4

Mejía, S., Miguel, A., Gutiérrez, L. M., Villa, A. R., y Ostrosky-Solis, F. (2006). Comparative analysis of cognitive impairment among Mexicans and Spanish-speaking immigrant's elders. *Journal of Aging and Health, 18*(2), 292–314. https://doi.org/10.1177/0898264305285665

Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire [Prueba de copiar una figura compleja; Contribución al estudio de la percepción y la memoria]. *Archives de Psychologie, 30*, 206–356.

Ostrosky-Solís, F., y Ardila, A. (1991). Un esquema de diagnóstico neuropsicológico: Efectos socioculturales y su aplicación en el diagnóstico del daño cerebral. *Salud Mental, 14*(4), 17-23.

Ostrosky-Solís, F., Ardila, A., y Chayo, R. (2002). *Daño cerebral y su rehabilitación. Nuevos tratamientos neuropsicológicos.* American Book Store & Teleton.

Ostrosky-Solís, F., Ardila, A., y Rosselli, M. (1998). *Evaluacion Neuropsicologica Breve En Español NEUROPSI* [Manual, Protocolos y Perfiles] (1a. ed.) Psychological Corporation

Ostrosky-Solís, F., Ardila, A., y Rosselli, M. (1999). NEUROPSI: A brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Journal of the International Neuropsychological Society, 5*(5), 413–433. https://doi.org/10.1017/s1355617799555045

Ostrosky-Solís, F., Ardila, A., y Rosselli, M. (2019). *Brief neuropsychological evaluation in Spanish. (NEUROPSI).* Psychological Corporation.

Ostrsoky-Solís, F., Borja, K., Canseco, A., Suárez, C., Gaytán, C., Vélez, A., Lozano, A., Medina-Mora, M. E., Alexanderson, E., Adame, G., Medina, V., y Hevia, N. (2012). Alteraciones neuropsicológicas y de neuroimagen por consumo de marihuana (cannabis). En L. M. Reidl (Ed.), *Desarrollo de nuevos modelos para la prevención y el tratamiento de conductas adictivas* (pp. 120-128). Universidad Nacional Autónoma de México y Editorial Porrúa.

Ostrosky-Solis, F., Canseco, E., Quintanar, L., Navarro, E., Meneses, S., y Ardila, A. (1985). Sociocultural effects in neuropsychological assessment. *International Journal of Neuroscience, 27*(1-2), 53–66. https://doi.org/10.3109/00207458509149134

Ostrosky-Solís, F., Chayo-Dichi, R., Gómez Pérez, E., y Flores, J. C. (2005). *Problemas de Memoria. Un programa para su Estimulación y Rehabilitación* [Manual. Cuaderno de ejercicios]. American Book Store & Teleton.

Ostrosky-Solís, F., Díaz, K., González, M.G., Romero, C., Miralda, A., Lozano, A., Vélez, A., Orozco, G., Medina-Mora, M. E., Alexanderson, E., Adame, G., Medina, V., y Hevia, N. (2012). Neuropsicología, neuroimagen y personalidad del bebedor problema. En L. M. Reidl (Ed.), *Desarrollo de nuevos modelos para la prevención y el tratamiento de*

conductas adictivas (pp. 132-139). Universidad Nacional Autónoma de México y Editorial Porrúa.

Ostrosky-Solís, F., Gómez, E., Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A., y Pineda, D. (2007). NEUROPSI ATTENTION AND MEMORY: A neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Applied Neuropsychology. 14*,3, pp. 156-170. https://doi.org/10.1080/09084280701508655

Ostrosky-Solís, F. Gómez Pérez, E., Chayo-Dichi, R., y Flores, J. C. (2004). *Problemas de Atención. Un programa para su Estimulación y Rehabilitación* [Manual. Cuaderno de ejercicios]. American Book Store & Teleton.

Ostrosky-Solís, F., Gómez Pérez, E., Matute, E., Rosseli, M., Ardila, A., y Pineda, D. (2003). *NEUROPSI. Atención Y Memoria* [Manual, Laminas, Perfiles] (1a. ed.). El Manual Moderno.

Ostrosky-Solís, F., Gómez Pérez, E., Matute, E., Rosseli, M., Ardila, A., y Pineda, D. (2019). *NEUROPSI. Atención y Memoria* [Manual, Laminas, Perfiles] (3a. ed). El Manual Moderno

Ostrosky-Solís, F., López-Arango, G., y Ardila, A. (2000). Sensitivity and specificity of the Mini-Mental State Examination in a Spanish-speaking population. *Applied Neuropsychology, 7(*1), 25–31. https://doi.org/10.1207/S15324826AN0701_4

Ostrosky-Solís, F., y Lozano, A. (2006). Digit span: Effects of education and culture. *International Journal of Psychology, 41*(5), 333-341. https://doi.org/10.1080/00207590500345724

Ostrosky-Solís, F., y Lozano, A. (2009). Evaluación neuropsicológica en población hispanohablante. Efecto de la edad, la escolaridad y la cultura. En M. Pérez-García (Ed.), *Manual de neuropsicología clínica* (pp. 303-312). Pirámide

Ostrosky-Solís, F., Lozano, A., y Gómez Pérez, M. E. (2010). Cultura, escolaridad y edad en la valoración neuropsicológica. *Revista Mexicana de Psicología, 27*(2), 285-291. https://www.redalyc.org/pdf/2430/243016324016.pdf

Ostrosky, F., Lozano, A., y González, G. (2016). *BANPE, Batería neuropsicológica para preescolares.* Manual Moderno.

Ostrosky, F., Lozano, A., y González, G. (2023). *Batería neuropsicológica computarizada de tamizaje-BNCT*. Manual Moderno.

Ostrosky, F., Lozano, A., González, G., Torres, I., Gónzález, J., y Pérez, M. (2023). Batería Computarizada para valoración neuropsicológica a distancia. *Revista Chilena de Neuropsicología, 17*(1), 42-47. https://doi.org/10.5839/rcnp.2023.17.01.08

Ostrosky-Solis, F., Mendoza, V. U., y Ardila, A. (2001). Neuropsychological profile of patients with primary systemic hypertension. *International Journal of Neuroscience, 110*(3-4), 159–172. https://doi.org/10.3109/00207450108986543

Ostrosky-Solís, F., Quintanar, L., Canseco, E., Navarro, E., Meneses, S., y Ardila, A. (1986). Actividad cognoscitiva y nivel sociocultural. *Revista de Investigación Clínica, 38*, 37-42.

Ostrosky-Solís, F., y Ramírez, M. (2008). Neuropsicología, transculturalidad y población analfabeta. En E. Labos, A. Slachevsky, P. Fuentes y F. Manes (Eds.), *Tratado de neuropsicología clínica* pp. 238-244. Librería Akadia.

Ostrosky-Solís, F., Ramírez, A., Canseco, A., Lozano, A., Vélez, A., Orozco, G., Medina-Mora, M. E., Alexanderson, E., Adame, G., Medina, V., y Hevia, N. (2012). Funciones cerebrales con el consumo de cocaína: hallazgos neuropsicológicos y de neuroimagen. En L. M.

Reidl (Ed.), *Desarrollo de nuevos modelos para la prevención y el tratamiento de conductas adictivas* (pp. 185-200). Universidad Nacional Autónoma de México y Editorial Porrúa.

Ostrosky-Solís, F., Ramírez, M., Lozano, A., Picasso, H., y Vélez, A. (2004). Culture or education? Neuropsychological test performance of a Maya indigenous population. *International Journal of Psychology 39(*1), 36-46. https://doi.org/10.1080/00207590344000277

Ostrosky-Solís, F., Vélez-García, A., Santana-Vargas, D., Pérez, M., y Ardila, A. (2008). A middle-aged female serial killer. *Journal of Forensic Sciences, 53*(5), 1223–1230. https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2008.00803.x

Papalia, D. E., Feldman, R. D., y Martorell, G. (2012). *Desarrollo humano* (12a. ed.). Mc GrawHill.

Picasso, H., y Ostrosky, F., y Nicolinim, H. (2005). Sensibilidad y especificidad de un instrumento neuropsicológico en la evaluación de subtipos de esquizofrenia: Un estudio con población hispano-hablante. *Actas Españolas de Psiquiatría, 33*(2), 87-95

Quintanar, L., Ostrosky-Solís, F., Ardila, A., y Canseco, E. (1998). Detección de daño cerebral en una población hispanoparlante a través de la evaluación neuropsicológica. *Revista de Investigación Clínica, 40*, 379-384.

Ramírez, M., y Ostrosky-Solís, F. (2009a). Atención y memoria en pacientes con parálisis cerebral. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 9*(1), 55-64. http://revistaneurociencias.com/index.php/RNNN/article/view/369/309

Ramírez, M., y Ostrosky-Solís, F. (2009b). Secuelas en las funciones ejecutivas posteriores al traumatismo craneoencefálico en el adulto. *Revista Chilena de Neuropsicología, 4*(2), 127-137.

Ramírez, M., Ostrosky-Solís, F., Fernández, A., y Ardila, A. (2005). Fluidez verbal semántica en hispanohablantes: un análisis comparativo. *Revista de Neurología 41*(8), 463-468. https://doi.org/10.33588/rn.4108.2004597

Rosen, W. G., Mohs, R. C., y Davis, K. L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry, 141*(11), 1356–1364. https://doi.org/10.1176/ajp.141.11.1356

Samango-Sprouse, C. (1999). Frontal lobe development in childhood. En B. L. Miller y J. F. Cummings (Eds.), *The human frontal lobes* (pp. 584-604). The Guilford Press.

Sánchez-Román, S., Ostrosky-Solís, F., Morales-Buenrostro, L. E., Alberú-Gómez, J., Nicolini-Sánchez, J. H., y García-Ramos, G. (2008). Insuficiencia renal crónico y sus efectos cognoscitivos. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, 8*(2), 97-113. http://revistaneurociencias.com/index.php/RNNN/article/view/195

Sánchez-Román, S., Ostrosky-Solís, F., Morales-Buenrostro, L. E., Nogués-Vizcaíno, M. G., Alberú, J., y McClintock, S. M. (2011). Neurocognitive profile of an adult sample with chronic kidney disease. *Journal of the International Neuropsychological Society, 17*(1), 80–90. https://doi.org/10.1017/S1355617710001219

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology, 18(6), 643–662. https://doi.org/10.1037/h0054651

Stuss, D. T., y Levine, B. (2002). Adult clinical neuropsychology: Lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology, 53*, 401–433. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135220

Zelazo, P. D., y Muller, U. (2002). Executive function in typical and atypical development. En U. Goswami (Ed.), *Handbook of child cognitive development* (pp. 445-469). Blackwell. https://doi.org/10.1002/9780470996652.ch