

e-ISSN: 2954-4122

Indexada en: Embase/Excerpta Medica,
EBSCOhost, Scopus, SJCR, CINAHL, SciELO,
Latindex, Biblat, CONAHCYT

Archivos de Neurociencias

Volumen 30. Número 3, Julio-Septiembre 2025

www.archivosdeneurociencias.mx



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA



PERMANYER
www.permanyer.com

Comité editorial Archivos de Neurociencias

Director General



Dr. Ángel Antonio Arauz Góngora

Dirección general

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

Ciudad de México, México

Comité Editorial



Dra. Fabiola Eunice Serrano Arias

Presidencia

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez

Ciudad de México, México



Ramiro Gilberto Ruiz García

Vicepresidencia

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez

Ciudad de México, México



Dr. Rodrigo Uribe Pacheco

Editor en jefe

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez

Ciudad de México, México



Dra. Elizabeth León Manriquez

Editora Ejecutiva

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez

Ciudad de México, México

Co-editores

Ing. Laura Elena Granados Valdez

Publicaciones científicas

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

Ciudad de México, México



Ing. Mario Orlando Solis Solis Enseñanza

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez

Ciudad de México, México

Editores Asociados

Dr. Raúl Medina Rioja

Urgencias, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

Ciudad de México, México

Dr. Sabino Luzzi

Neurocirugía, University of Pavia
Pavia, Italia

Dr. Ulises Coffeen

Neurociencia traslacional, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

Ciudad de México, México

Dra. Hamidreza Ghodsi

Neurología, University of California San Diego
San Diego, EE.UU.

Dr. Luis Rafael Moscote Salazar

Síntesis de evidencia, Grupo Colombiano de Investigación Clínica en Neurointensivismo

Cartagena, Colombia

Dr. Javier Galnares Olalde

Cefaleas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

Ciudad de México, México

Dr. Sergio Andrés Castillo Torres

Neurología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González

Ciudad de México, México

Dr. Ignacio Mesina

Departamento de Neurocirugía, Computational Neuroscience Outcome Center, Brigham & Women's Hospital
Boston, EE.UU.

Editores Eméritos

Dr. José Humberto Mateos Gómez

Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel
Velasco Suárez

Ciudad de México, México

Dra. Teresa Corona Vázquez

Clinica de desmielinizantes, Instituto Nacional de Neurología y
Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

Ciudad de México, México

Dr. Julio Sotelo Morales

Laboratorio de Neurología Experimental, Instituto Nacional de
Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

Ciudad de México, México

Para consultar los tipos de artículos que recibe la revista y someter un manuscrito, por favor dirijase:

<https://publisher.archivosneurociencias.permanyer.com>



Permayer México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permayer.com

Permayer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permayer@permayer.com



www.permayer.com

ISSN: 2954-4122
Ref.: 10995AMEX253

Reproducciones con fines comerciales

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

Archivos de Neurociencias es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons*
CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor en jefe no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2025 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permayer.

Archivos de Neurociencias

www.archivosdeneurociencias.mx

VOLUMEN 30 - NÚMERO 3

Contenido

ARTÍCULO ORIGINAL

Neuromarcadores predictores de neurogranina en Alzheimer preclínico mediante perceptrón multicapa 105
Alberto Guevara-Tirado

Efecto de los lipoaminoácidos (NAGly/OIGly) sobre la neurotransmisión, la conducta relacionada con la ansiedad y la obesogénesis en un modelo murino C57BL/6 111
Ricardo E. Ramírez-Orozco, Yancarlo Ojeda-Aguilar, Karina A. Pedroza-García, David Masuoka, Judith Martín del Campo-Cervantes y Denisse Calderón-Vallejo

Adaptación de un paradigma de denominación para evaluar semántica motora en población mayor mexicana 121
L. Leonardo Díaz-García y Julio C. Flores-Lázaro

Lesiones subdurales como factores de riesgo de epilepsia postraumática en pacientes pediátricos 131
Rodrigo Gómez-Rosiles, Felipe Chavelas-Ochoa, Adrián E. Hernández-Muñoz, Oscar A. Romo-Andrade, Sara Jayme-Muñoz-Ledo y Vanessa E. López-Zapata

SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Enfoque del paciente con alucinaciones visuales: una síntesis de la literatura 138
Carmela Fawcett-Martínez, Carlos A. Guzmán-Serrano, Nayeh Arana, Andrés F. Cárdenas, Juliana Coral-Casas y Daniel Nariño

REPORTE DE CASO

Linfoma de Burkitt asociado a VIH con neuropatía craneal múltiple como manifestación inicial. Reporte de caso 149
Angel Escamilla-Ramírez, Daniel A. Martínez-Piña, Jossy N. Vargas-Rodríguez, Lorena Yépez-Rodríguez, Mitzi G. Márquez-Vargas, José Flores-Rivera y Bernardo Cacho-Díaz

Efectos de la facilitación neuromuscular propioceptiva en pacientes con parálisis facial periférica aguda. Estudio de casos 155
Kathya P. Navarro-Arias, Jesús E. Barrera-Reséndiz, Aline C. Cintra-Viveiro y Carlos R. Palma-Reyes

CARTA AL EDITOR

Respuesta carta al Editor. Más allá de las palabras: afasia primaria progresiva, un abordaje semiológico 161
Manuel M. Ambiado-Lillo

Neuromarcadores predictores de neurogranina en Alzheimer preclínico mediante perceptrón multicapa

Neuromarkers predicting neurogranin in preclinical Alzheimer's using multilayer perceptron

Alberto Guevara-Tirado 

Facultad de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

Resumen

Antecedentes: La neurogranina es un marcador de disfunción sináptica. **Objetivo:** Predecir concentraciones de neurogranina con base en biomarcadores de neurodegenerativos en etapas preclínicas de enfermedad de Alzheimer (EA). **Método:** Estudio analítico y transversal, de 367 adultos en EA preclínico. Las variables fueron: neurogranina, sinaptotagmina-1 (SYT-1), proteína asociada a sinaptosoma-25 (SNAP-25), proteína asociada al crecimiento-43 (GAP-43) y proteína beta-amiloide. Se utilizó el método de redes neuronales tipo perceptrón multicapa. **Resultados:** La correlación de neurogranina con GAP-43, SNAP-25 y SYT-1 fue alta. El error relativo del perceptrón fue 0.10. En el gráfico de dispersión hubo una distribución homocedástica, con coeficiente R^2 de 0.879, lo que implica que el 88% de los valores de neurogranina del líquido cefalorraquídeo puede ser explicado por los valores de neurogranina detectados indirectamente mediante GAP-43, SNAP-25 y SYT-1. **Conclusiones:** La SNAP-25, la GAP-43 y la SYT-1 son fuertes predictores de concentraciones de neurogranina en EA preclínica, lo que sugiere una elevada interrelación fisiopatológica en la progresión hacia esta enfermedad.

Palabras clave: Sinaptotagmina-1. Neurogranina. Proteína 25 asociada a sinaptosomas. Proteína asociada al crecimiento neuronal. Redes neurales de la computación.

Abstract

Background: Neurogranin is a marker of synaptic dysfunction. **Objective:** To predict neurogranin concentrations based on neurodegenerative biomarkers in preclinical stages of Alzheimer's disease (AD). **Method:** Analytical and cross-sectional study of 367 adults in preclinical AD. The variables were: neurogranin, synaptotagmin-1 (SYT-1), synaptosome-associated protein-25 (SNAP-25), growth-associated protein-43 (GAP-43), and amyloid beta protein. Multilayer perceptron-type neural networks were used. **Results:** The correlation of neurogranin with GAP-43, SNAP-25 and SYT-1 was high. The relative error of the perceptron was 0.10. In the scatter plot, there was a homoscedastic distribution, with R^2 coefficient of 0.879, implying that 88% of the cerebrospinal fluid neurogranin values can be explained by the neurogranin values indirectly detected by GAP-43, SNAP-25 and SYT-1. **Conclusions:** SNAP-25, GAP-43 and SYT-1 are strong predictors of neurogranin concentrations in preclinical AD, suggesting a high pathophysiological interrelation in the progression towards this disease.

Keywords: Synaptotagmin-1. Neurogranin. Synaptosomal-associated protein-25. Nerve growth factors. Neural networks. Computer.

Correspondencia:

Alberto Guevara-Tirado
E-mail: albertoguevara1986@gmail.com

Fecha de recepción: 25-09-2024
Fecha de aceptación: 21-11-2024
DOI: 10.24875/ANC.24000005

Disponible en línea: 27-02-2025
Arch Neurocién (Mex). 2025;30(3):105-110
www.archivosdeneurociencias.mx

2954-4122 / © 2024 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La neurogranina es una proteína postsináptica expresada en espinas dendríticas¹, principalmente del hipocampo y prosencéfalo basal²; participa en la entrada de calcio al unirse a la calmodulina³, influyendo en la señalización de la potenciación a largo plazo para el desarrollo de los procesos cognitivos⁴. Su aumento en líquido cefalorraquídeo (LCR) implica una disminución principalmente en el hipocampo⁵, así como reducciones en la cognición, metabolismo de la glucosa cortical y pérdida de volumen hipocámpico⁶. Los descensos de neurogranina están asociados con la edad⁷, considerándoseles como posibles marcadores para el deterioro cognitivo asociado a la edad⁸; en la enfermedad de Alzheimer los niveles de neurogranina están agotados y vinculados principalmente a la proteinopatía Tau⁹.

Otras proteínas biomarcadoras son:

- La proteína asociada a sinaptosomas-25 (SNAP25), que debido a su importancia en la fusión de vesículas sinápticas con la membrana plasmática¹⁰ es relevante para el funcionamiento de neurotransmisores¹¹. Asimismo, promueve el crecimiento axonal¹².
- La proteína 43 asociada al crecimiento (GAP-43), una neuromodulina asociada al crecimiento y regeneración axonal, así como el desarrollo de la red neuronal¹³, permitiendo el desarrollo de neuritas y sinaptogénesis. Está relacionada con la memoria y tiene una función deficiente en la enfermedad de Alzheimer, acelerando su progresión¹⁴.
- La sinaptotagmina-1 (SYT-1), principal sensor de Ca^{2+} para la exocitosis de vesículas sinápticas¹⁵, participa en el control de la liberación de neurotransmisores, así como, junto a la presenilina-1, en la degradación de la proteína precursora amiloide¹⁶.

El perceptrón multicapa es un tipo de red neuronal utilizado para tareas de regresión y clasificación¹⁷. Son más eficientes que los modelos de regresión lineal en los análisis predictivos debido a que las capas ocultas (unidades no observables) desarrollan datos complejos. En ese sentido, los métodos computacionales son probados cada vez con mayor frecuencia debido a que automatizan la predicción de estructuras y concentraciones de macromoléculas¹⁸, siendo menos costosos en tiempo y recursos que los métodos experimentales, sobre todo para fines de investigación.

Por ello, el objetivo fue determinar las concentraciones de neurogranina según biomarcadores de neurodegeneración y disfunción sináptica presentes en LCR de pacientes en etapas preclínicas de la enfermedad de Alzheimer. Los resultados permitirán conocer, mediante

la capacidad predictiva del uso de redes neuronales, las concentraciones de neurogranina según las proteínas asociadas a la arquitectura neuronal y sináptica, vinculadas a la enfermedad de Alzheimer en etapas preclínicas, con la posibilidad posterior de desarrollar modelos más complejos con propósitos de diagnóstico e investigación, así como avanzar en la comprensión de la interrelación de estos biomarcadores en la progresión hacia esta enfermedad neurodegenerativa.

Método

Diseño y población de estudio

Estudio observacional, analítico y transversal, a partir de datos secundarios del repositorio internacional de acceso abierto de datos de investigación (www.datadryad.org)¹⁹, el cual está basado en artículos de publicaciones científicas y médicas, con el fin de promocionar la reutilización de datos de investigación para producir nuevos conocimientos. El conjunto de datos extraído de dicha página fue el realizado por Suárez-Calvet, uno de los autores del artículo de donde provino la base de datos, llamado *CSF synaptic biomarkers in the preclinical stage of Alzheimer's disease and their association with MRI and PET markers of neurodegeneration* (Biomarcadores sinápticos del LCR en la etapa preclínica de la enfermedad de Alzheimer y su asociación con marcadores de neurodegeneración por resonancia magnética y TEP)²⁰. El autor no puso a disponibilidad todas las variables de su investigación, estando disponibles los valores de neurogranina, SYP-1, SNAP-25, GAP-43, y la variable «presencia de proteína beta-amiloide (A β) en LCR y/o tomografía por emisión de positrones (TEP). La población fue de 396 adultos entre 40 a 50 años, sin problemas cognitivos con y sin presencia de A β en LCR y/o TEP, positivos para el gen de la apolipoproteína E4 (APOE4) y/o con antecedentes familiares de enfermedad de Alzheimer, con puntajes normales en el Miniexamen de salud mental y clasificación clínica de demencia mayor a 0, adecuada fluidez semántica, ausencia de trastornos psiquiátricos mayores según el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 5* (DSM-5), ausencia de enfermedades neurológicas, auditivas, visuales o cognitivas, así como la ausencia de enfermedad de Alzheimer autosómica dominante. Asimismo, se siguieron las recomendaciones de la guía de estudios observacionales derivados de bases de datos en salud, así como la guía RECORD para estudios observacionales (<http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/record/>).

Tabla 1. Promedios de biomarcadores de disfunción sináptica en adultos sin problemas cognitivos

	n	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Neurogranina	396	219.30	2172	794.80	321.25
SNAP-25	386	15.55	31.86	21.57	2.98
SYT-1	385	26.40	105.71	51.75	12.71
GAP-43	375	738.42	7,170	2,796.81	1,092.87

GAP-43: proteína asociada al crecimiento-43; SNAP-25 proteína asociada a sinaptosoma-25; SYT-1: sinaptotagmina-1.

Variables y mediciones

La variable dependiente fue neurogranina, las variables independientes fueron SYT-1, SNAP-25 y GAP-43. Todas son proteínas ubicadas en diferentes partes del sistema nervioso central en citoplasma, vesículas sinápticas y espinas dendríticas²¹, cuyas concentraciones se hallaron en muestras de LCR. La variable categórica dicotómica fue A β en LCR y/o en TEP, dicotomizada en ausente y presente.

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes para comparar los promedios de neurogranina según la presencia baja y alta de A β en LCR y/o TEP según la descripción del artículo, cuyos autores liberaron la base de datos. Se empleó la correlación de Spearman, en la cual la correlación de 0 a 0.19 es inexistente, de 0.20 a 0.39 es débil, de 0.40 a 0.59 moderada, de 0.60 a 0.79 fuerte y de 0.80 a 1 muy fuerte. Se utilizó el aprendizaje supervisado de redes neuronales mediante perceptrón multicapa, para evaluar la asociación y capacidad predictiva de las proteínas SYT-1, SNAP-25 y GAP-43 para determinar las concentraciones de neurogranina, obteniendo un valor pronosticado que se comparó con los valores de neurogranina mediante un gráfico de dispersión con coeficiente de determinación R². El análisis y procesamiento, incluyendo el uso de redes neuronales artificiales, se realizó por medio del programa SPSS v. 25TM ²².

Consideraciones éticas

La fuente de información original provino de la base de datos de libre acceso Dryad, la cual publica datos bajo licencia de dominio público Creative Commons (CCO) y no admite la publicación de datos confidenciales²³.

Tabla 2. Correlación entre neurogranina con biomarcadores de neurodegeneración y disfunción sináptica en pacientes con enfermedad de Alzheimer

	SNAP-25	SYT-1	GAP-43
Neurogranina	0.709	0.873	0.920
p	< 0.001	< 0.001	< 0.001

GAP-43: proteína asociada al crecimiento-43; SNAP-25 proteína asociada a sinaptosoma-25; SYT-1: sinaptotagmina-1.

Resultados

Se mostraron los valores mínimos, máximos y el promedio de los biomarcadores de disfunción sináptica utilizados para la presente investigación (Tabla 1).

Se observó una correlación fuerte entre neurogranina y SNAP-25 (Rho: 0.709; p < 0.001) y correlaciones muy fuertes entre neurogranina y SYT-1 (Rho: 0.873; p < 0.001) y entre neurogranina con GAP-43 (Rho: 0.920; p < 0.001) (Tabla 2).

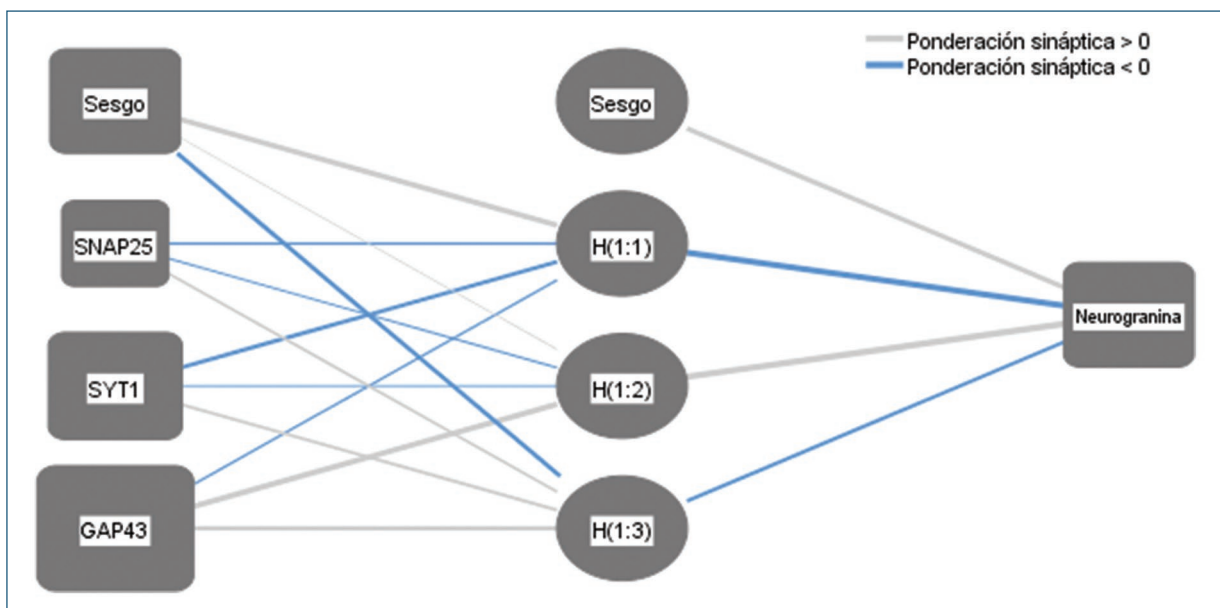
Se observó que los adultos con presencia (sea baja o alta) de A β tuvieron mayores concentraciones de neurogranina en LCR que los adultos sin presencia de A β , siendo una diferencia estadísticamente significativa (p = 0.005). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre presentar niveles bajos de A β y no tenerlos (p = 0.277) y hubo diferencias significativas en la concentración de neurogranina en adultos con niveles altos de A β respecto a no tener A β (p < 0.001) (Tabla 3).

Mediante el método de redes neuronales (perceptrón multicapa), para determinar la capacidad de las variables estudiadas para predecir las concentraciones de neurogranina se determinaron: una capa de entrada con tres unidades, una capa oculta con tres unidades y una capa de salida con una unidad. En el entrenamiento, con 249 pacientes, el modelo tuvo un valor de error relativo de 0.12 y en la prueba, con 116 pacientes, el error relativo fue de 0.09 (Fig. 1).

Tabla 3. Comparación de medias para neurogranina en LCR según niveles de beta-amiloide

Niveles de proteína beta-amiloide en LCR	n	Promedio de neurogranina	Desviación estándar	p
Presente	114	864.57 pg/ml	342.36	0.005
Ausente	224	761.91pg/ml	300.56	
Niveles bajos	89	803.87 pg/ml	323.94	0.277
Ausencia	224	761.91 pg/ml	300.56	
Niveles altos	25	1,080.67 pg/ml	323.72	< 0.001
Ausencia	224	761.91 pg/ml	300.56	

LCR: líquido cefalorraquídeo.

**Figura 1.** Estructura de red neuronal artificial tipo perceptrón multicapa para predictores de neurogranina según biomarcadores de lesión neuronal. Función de activación de capa oculta: tangente hiperbólica. Función de activación de capa de salida: identidad. GAP-43: proteína asociada al crecimiento-43; SNAP-25 proteína asociada a sinaptosoma-25; SYT-1: sinaptotagmina-1.

Según la importancia, la GAP-43 tuvo 0.562 (100%), la SYT-1 0.381 (67.90%) y la SNAP-25 tuvo una importancia de 0.057 (10.10%) (Fig. 2).

Se realizó un gráfico de dispersión de puntos, según niveles de neurogranina, con el resultado pronosticado del perceptrón multicapa que utilizó los biomarcadores neuronales SNAP-25, GAP-43 y SYT-1. Se halló un coeficiente R^2 de 0.879, lo que implica que el 88% de los valores de neurogranina puede ser explicado por el modelo predictivo basado en SNAP-25, GAP-43 y SYT-1. A su vez, se observó una distribución casi lineal entre los resultados del modelo de redes neuronales respecto a los valores de neurogranina de LCR (Fig. 3).

Discusión

Hubo diferencias significativas en los promedios de neurogranina cuando hubo una comparación entre los grupos con niveles elevados de $A\beta$ y con ausencia de ellos. Su elevación refleja su pérdida a través del espacio sináptico²⁴, estando probablemente relacionada indirectamente con la presencia de $A\beta$ debido al daño neuronal que provoca esta proteína al acumularse en zonas como la terminal axónica²⁵, alterando la comunicación axono-dentríticas y su función regulatoria de la entrada de calcio a nivel postsináptico²⁶. El hecho de que no hubiera diferencias significativas entre el grupo

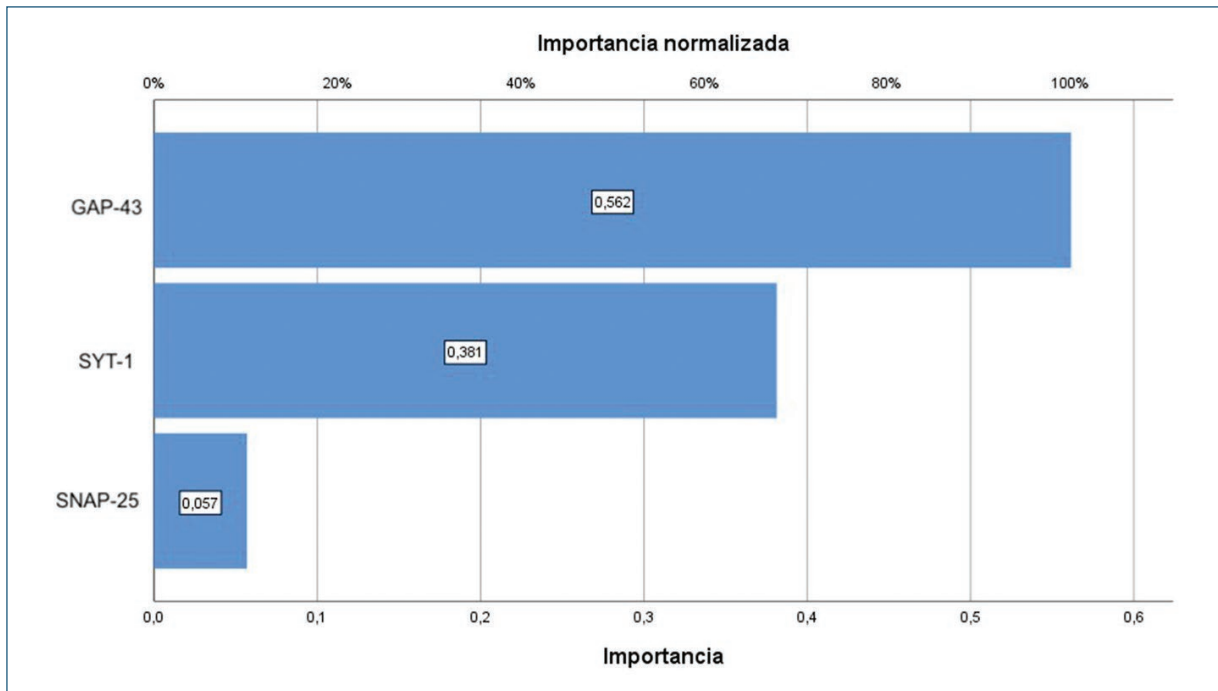


Figura 2. Grado de importancia de variables incluidas en el perceptrón multicapa para determinación de neurogranina en LCR de adultos sin deterioro cognitivo. LCR: líquido cefalorraquídeo. GAP-43: proteína asociada al crecimiento-43; SNAP-25 proteína asociada a sinaptosoma-25; SYT-1: sinaptotagmina-1.

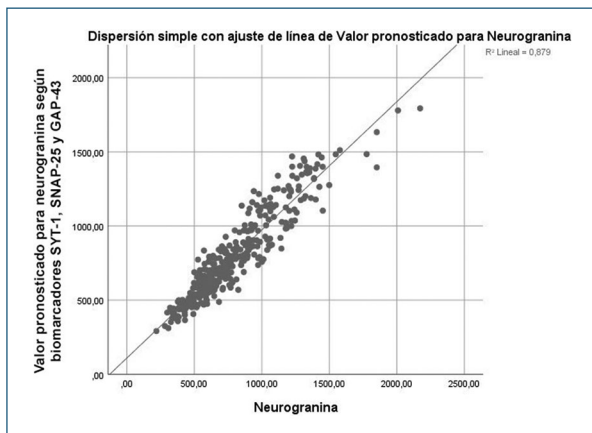


Figura 3. Dispersión de puntos para valores de neurogranina y valor pronosticado de neurogranina mediante perceptrón multicapa. GAP-43: proteína asociada al crecimiento-43; SNAP-25 proteína asociada a sinaptosoma-25; SYT-1: sinaptotagmina-1.

con bajos niveles de A β y la ausencia de esta, sugiere que los efectos de la proteinopatía amiloide deben ser lo suficientemente acumulativos a nivel sináptico para establecer diferencias importantes en las concentraciones de neurogranina perdida en LCR.

El perceptrón multicapa tuvo un rendimiento adecuado al determinar los valores de neurogranina,

siendo los resultados del valor pronosticado muy similares a los valores originales de neurogranina según el gráfico de dispersión, que tuvo un coeficiente R^2 de 0.879, basándose en SYP-1, GAP-43 y SNAP-25. Sin embargo el aporte de este último fue muy bajo, probablemente por la distancia en el entorno neuronal, ya que la SNAP-25 se halla en la cara citosólica de la membrana presináptica²⁷, mientras que la neurogranina se encuentra y realiza sus funciones en las espinas dendríticas y cuerpos neuronales²⁸, las cuales son postsinápticas, mientras que la GAP-43 se encuentra en el citoplasma neuronal²⁹ y la SYT-1 en las vesículas sinápticas³⁰, por lo que futuros modelos predictivos basados en redes neuronales para diagnóstico o investigación no requerirían de la inclusión de SNAP-25 para la predicción de las concentraciones de neurogranina.

La principal limitación del estudio fue el conjunto de datos secundarios disponible, que no contó con variables como la edad, sexo, nivel educativo concentraciones de A β , proteína Tau y evaluación del Miniexamen de salud mental. Sin embargo, los biomarcadores disponibles permitieron conseguir los objetivos planteados para este artículo. A su vez, al provenir esta investigación de datos secundarios, podría presentar sesgos de información.

Conclusiones

La SNAP-25, la GAP-43 y la SYT-1 son fuertes predictores de concentraciones de neurogranina en fases preclínicas de enfermedad de Alzheimer. Su alta correlación sugiere una elevada interrelación fisiopatológica en la progresión hacia esta enfermedad. Futuras exploraciones, con mayor cantidad de información disponible, nuevos biomarcadores y criterios clínicos, pueden mejorar la predicción de valores de biomarcadores de disfunción sináptica como la neurogranina, contribuyendo en la comprensión de la relación entre diferentes proteínas neuronales en el desarrollo de proteinopatía amiloidea de la fase preclínica y prodrómica de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas, principalmente para fines diagnósticos y de investigación, sobre todo en situaciones donde los métodos experimentales directos sean menos accesibles por razones económicas o logísticas.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. El autor declara que no utilizó algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Dulewicz M, Kulczyńska-Przybik A, Słowik A, Borawska R, Mroczko B. Neurogranin and neuronal pentraxin receptor as synaptic dysfunction biomarkers in Alzheimer's Disease. *J Clin Med*. 2021;10(19):4575.
2. Kvartsberg H, Lashley T, Murray CE, Brinkmalm G, Cullen NC, Höglund K, et al. The intact postsynaptic protein neurogranin is reduced in brain tissue from patients with familial and sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2018;137(1):89-102.

3. Li L, Lai M, Cole S, Nicolas Le Novère, Edelstein SJ. Neurogranin stimulates Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinase II by suppressing calcineurin activity at specific calcium spike frequencies. *PLoS Comput Biol*. 2020;16(2):e1006991.
4. Liu W, Lin H, He X, Chen L, Dai Y, Jia W, et al. Neurogranin as a cognitive biomarker in cerebrospinal fluid and blood exosomes for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):125.
5. Xiang Y, Xin J, Le W, Yang Y. Neurogranin: a potential biomarker of neurological and mental diseases. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:584743.
6. Xue M, Sun FR, Ou YN, Shen XN, Li HQ, Huang YY, et al. Association of cerebrospinal fluid neurogranin levels with cognition and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Aging*. 2020;12(10):9365-79.
7. Casaletto KB, Elahi FM, Bettcher BM, Neuhaus J, Bendlin BB, Asthana S, et al. Neurogranin, a synaptic protein, is associated with memory independent of Alzheimer biomarkers. *Neurology*. 2017;89(17):1782-8.
8. Headley A, De Leon-Benedetti A, Dong C, Levin B, Loewenstein D, Camargo C, et al. Neurogranin as a predictor of memory and executive function decline in MCI patients. *Neurology*. 2018;90(10):e887-e895.
9. Becker B, Hayat Nazir F, Brinkmalm G, Camporesi E, Kvartsberg H, Portelius E, et al. Alzheimer-associated cerebrospinal fluid fragments of neurogranin are generated by Calpain-1 and prolyl endopeptidase. *Mol Neurodegener*. 2018;13(1):47.
10. Antonucci F, Corradini I, Fossati G, Tomasoni R, Menna E, Matteoli M. SNAP-25, a known presynaptic protein with emerging postsynaptic functions. *Front Synaptic Neurosci*. 2016;8:7.
11. Tafaya LCR, Mameli M, Miyashita T, Guzowski JF, Valenzuela CF, Wilson MC. Expression and function of SNAP-25 as a universal SNARE component in GABAergic neurons. *J Neurosci*. 2006;26(30):7826-38.
12. Rodríguez F, Martínez JL, Hengst U. Intra-axonal synthesis of SNAP25 is required for the formation of presynaptic terminals. *Cell Reports*. 2017;20(13):3085-98.
13. Chung D, Shum A, Caraveo G. GAP-43 and BASP1 in axon regeneration: implications for the treatment of neurodegenerative diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:567537.
14. Lee YJ, Jeong YJ, Kang EJ, Kang BS, Lee SH, Kim YJ, et al. GAP-43 closely interacts with BDNF in hippocampal neurons and is associated with Alzheimer's disease progression. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2023;16.
15. Bornschein G, Schmidt H. Synaptotagmin Ca^{2+} sensors and their spatial coupling to presynaptic cav channels in central cortical synapses. *Front Mol Neurosci*. 2019;11:494.
16. Zoltowska KM, Maesako M, Lushnikova I, Takeda S, Keller LJ, Skibo GG, et al. Dynamic presenilin 1 and synaptotagmin 1 interaction modulates exocytosis and amyloid β production. *Mol Neurodegener*. 2017;12(1):15.
17. Gorjani OM, Byrtus R, Dohnal J, Bilik P, Jiri Koziolek, Martinek R. Human activity classification using multilayer perceptron. *Sensors*. 2021;21(18):6207-7.
18. Li Y, Zhang Z, Teng Z, Liu X. PredAmyl-MLP: prediction of amyloid proteins using multilayer perceptron. *Comput Math Methods Med*. 2020;2020:8845133.
19. Dryad | Home - publish and preserve your data [sede web]. Datadryad.org; 2024. Disponible en: <http://www.datadryad.org>
20. Milà-Alomà M, Brinkmalm A, Ashton NJ, Kvartsberg H, Shekari M, Operto G, et al. CSF synaptic biomarkers in the preclinical stage of Alzheimer Disease and Their association with MRI and PET. *Neurology*. 2021;97(21):e2065-78.
21. Griffiths J, Grant SGN. Synapse pathology in Alzheimer's disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2023;139:13-23.
22. Multilayer Perceptron [Internet]. IBM; 2017. Disponible en: <https://www.ibm.com/docs/en/spss-statistics/25.0.0?topic=networks-multilayer-perceptron>
23. CC BY 4.0 deed | attribution 4.0 international [Internet]. Creativecommons.org. Disponible en: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0> [consultado el 9 de diciembre de 2024].
24. Camporesi E, Nilsson J, Brinkmalm A, Becker B, Ashton NJ, Blennow K, et al. Fluid biomarkers for synaptic dysfunction and loss. *Biomark Insights*. 2020;15:1177271920950319.
25. Song HL, Shim S, Kim DH, Won SH, Joo S, Kim S, et al. β -Amyloid is transmitted via neuronal connections along axonal membranes. *Ann Neurol*. 2014;75(1):88-97.
26. Zhong L, Gerges NZ. Neurogranin targets calmodulin and lowers the threshold for the induction of long-term potentiation. *PLoS One*. 2021;22(7):e41275.
27. Sundaram R, Jin H, Li F, Shu T, Coleman J, Yang J, et al. Munc13 binds and recruits SNAP25 to chaperone SNARE complex assembly. *FEBS Lett*. 2020;595(3):297-309.
28. Gribaudo S, Saraulli D, Nato G, Bonzano S, Gambarotta G, Luzzati F, et al. Neurogranin regulates adult-born olfactory granule cell spine density and odor-reward associative memory in mice. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4269-9.
29. Holahan MR. A shift from a pivotal to supporting role for the Growth-Associated Protein (GAP-43) in the coordination of axonal structural and functional plasticity. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:266.
30. Chen Y, Wang YH, Zheng Y, Li M, Wang B, Wang QW, et al. Synaptotagmin-1 interacts with PI(4,5)P2 to initiate synaptic vesicle docking in hippocampal neurons. *Cell Reports*. 2021;34(11):108842.

Efecto de los lipoaminoácidos (NAGly/OIGly) sobre la neurotransmisión, la conducta relacionada con la ansiedad y la obesogénesis en un modelo murino C57BL/6

Effect of lipoaminoacids (NAGly/OIGly) on neurotransmission, anxiety-related behavior, and obesogenesis in a C57BL/6 murine model

Ricardo E. Ramírez-Orozco¹, Yancarlo Ojeda-Aguilar², Karina A. Pedroza-García¹, David Masuoka³, Judith Martín del Campo-Cervantes¹ y Denisse Calderón-Vallejo^{4*}

¹Departamento de Nutrición; ²Departamento de Psicología; ³Departamento de Estomatología; ⁴Departamento de Morfología. Universidad Autónoma de Aguascalientes, Ags., México

Resumen

Antecedentes: La obesidad es un problema importante que se ha asociado cada vez más con el desarrollo de diversas morbilidades en las últimas décadas. La composición de nutrientes en la dieta y sus interacciones pueden servir como mediadores potenciales dentro del sistema endocannabinoide, desempeñando un papel en estas condiciones. Estas pueden incluir ansiedad, depresión y desequilibrios nutricionales, entre otros. **Objetivo:** Evaluar el efecto de los lipoaminoácidos N-araquidonoil glicina (NAGly) y N-oleoil glicina (OIGly) sobre la neurotransmisión relacionada con el apetito y el comportamiento, el peso y el tejido graso. **Método:** Cuarenta y dos ratones C57BL/6 fueron asignados a seis grupos según la dieta y el tratamiento. Se administró NAGly u OIGly durante siete días. Se evaluó el peso, la masa grasa, la serotonina y el factor neurotrófico derivado del cerebro, junto con pruebas de comportamiento relacionadas con la ansiedad. **Resultados:** El grupo OIGly desarrolló un aumento de peso y grasa corporal más significativo, y todos los grupos tratados con lipoaminoácidos mostraron niveles más bajos de serotonina. Finalmente, los grupos NAGly y OIGly mostraron una menor locomoción, disminuyendo su actividad motora en la prueba de campo abierto. Los factores dietéticos y posibles mediadores, como los lipoaminoácidos, pueden interactuar, contribuyendo a la aparición de alteraciones en el desarrollo de comorbilidades de la obesidad. Estudios futuros serían cruciales para mejorar nuestra comprensión de la complejidad de esta condición. **Conclusión:** La naturaleza compleja de la obesidad y sus interacciones con estas moléculas que pueden participar y mediar en procesos del sistema endocannabinoide demandan más investigación sobre los factores dietéticos y sus efectos sobre la salud.

Palabras clave: N-araquidonoilglicina. N-oleoilglicina. Serotonina. Factor neurotrófico derivado del cerebro. Tejido graso. Comportamiento similar a la ansiedad.

*Correspondencia:

Denisse Calderón-Vallejo
E-mail: denisse.calderon@edu.uaa.mx

Fecha de recepción: 12-11-2024
Fecha de aceptación: 13-11-2024
DOI: 10.24875/ANC.M24000025

Disponible en línea: 07-07-2025
Arch Neurocién (Mex). 2025;30(3):111-120
www.archivosdeneurociencias.mx

2954-4122 / © 2024 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

Background: Obesity is a significant problem that has been increasingly associated with the development of various morbidities in recent decades. The composition of nutrients in the diet and their interactions can serve as potential mediators within the endocannabinoid system, playing a role in these conditions. These may include anxiety, depression, nutritional imbalances, among others. **Objective:** To evaluate the effect of the lipoaminoacids N-arachidonoyl glycine (NAGly) and N-oleoyl glycine (OIGly) on neurotransmission related to appetite and behavior, weight, and fat tissue. **Method:** Forty-two C57BL/6 mice were assigned to six groups according to diet and treatment. NAGly or OIGly was administered for 7 days. Weight, fat mass, serotonin, and brain-derived neurotrophic factor were evaluated, along with anxiety-related behavioral tests. **Results:** The OIGly group developed more significant weight gain and body fat, and all groups treated with lipoaminoacids showed lower serotonin levels. Finally, the NAGly and OIGly groups showed lower locomotion, decreasing their motor activity in the open field test. Dietary factors and possible mediators, such as lipoaminoacids, can interact, contributing to the appearance of alterations in the development of obesity comorbidities. Further studies would be crucial to improve our understanding of the complexity of this condition. **Conclusion:** The complex nature of obesity and its interactions with these molecules that may participate and mediate in endocannabinoid system processes demands further research into dietary factors and their effects on health.

Keywords: N-arachidonoyl glycine. N-oleoyl glycine. Serotonin. Brain-derived neurotrophic factor. Fat tissue. Anxiety-like behavior.

Antecedentes

La obesidad ha surgido como un problema mundial en las últimas décadas. El último Estudio de Carga Global de Enfermedades reportó que se calcula que más de 2,000 millones de personas en todo mundo tienen sobrepeso. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como un índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$, asociando la acumulación excesiva de grasa a un mayor riesgo para la salud¹. Debido a las múltiples comorbilidades asociadas a esta patología, la obesidad representa una carga significativa para el sector sanitario. Algunas de estas comorbilidades son diabetes tipo 2, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, cáncer (endometrial, de mama, colorectal, de cuello uterino, entre otros), hígado graso no alcohólico, desequilibrios hormonales y trastornos del estado de ánimo^{2,3}.

El conocimiento de los lipoaminoácidos se descubrió inicialmente en bacterias; no obstante, más recientemente, estas moléculas endógenas también se han hallado en tejidos de mamíferos tales como la médula espinal, el intestino y el cerebro. Se ha planteado la hipótesis de que existe una relación con los endocannabinoides debido a las similitudes estructurales compartidas y las posibles rutas de activación. Por ejemplo, se sugiere que lipoaminoácidos tales como la N-araquidonoil glicina (NAGly) desempeñan un papel como análogo de la anandamida (AEA). Este lipoaminoácido se forma a través de la conjugación enzimática del ácido araquidónico y la glicina, y también puede sintetizarse como un metabolito oxidativo de la AEA⁴.

Aunque la actividad de la NAGly aún no se ha aclarado del todo, parece actuar a través del receptor huérfano acoplado a la proteína G GPR18, lo cual aumenta la movilización del calcio y la actividad de MAPK en presencia de NAGly como agonista endógeno^{5,6}. Se han explorado varios mecanismos de señalización de la interacción de NAGly con GPR18; los resultados implicaron la acción del receptor acoplado a $G\alpha i/o$; en este contexto, la activación de los receptores de endocannabinoides se asocia a rutas de señalización tales como JNK, MAPK, AKT y p44/42, entre otras⁵. Múltiples estudios han demostrado diversas funciones que la NAGly podría mediar, tales como propiedades analgésicas y anti-inflamatorias⁴, modulación de células gliales y neuronales durante lesiones excitotóxicas⁵, inhibición de los canales de Ca^{2+} operados por almacenamiento neuronal⁷, migración de células microgliales⁸ y vasorrelajación⁹. Más recientemente, se ha propuesto que la NAGly pudiera jugar un papel en el circuito de hambre-saciedad, llevando a episodios hiperfágicos agudos¹⁰, lo cual sugiere la presencia de posibles funciones asociadas al metabolismo energético.

Por otro lado, la N-oleoil glicina (OIGly) es un lipoaminoácido derivado del aceite de oliva y sintetizado endógenamente a partir del ácido oleico. Se ve degradado por la amida hidrolasa de los ácidos grasos. La OIGly se ha detectado en lípidos del cerebro de ratas, médula espinal, riñón, piel, hígado, bazo y ovarios¹¹. Este compuesto endógeno afecta la locomoción, hipertermia, anti-nocicepción, atenuación de la recompensa

de la nicotina y rescate de la pérdida ósea^{11,12}. También se ha asociado a una disminución de las propiedades gratificantes de los alimentos altamente palatables mediante la activación del receptor activado por proliferadores de peroxisomas α (PPAR α)¹³ y posibles roles en el metabolismo lipídico, mejorando tanto la adipogénesis como la sensibilidad a la insulina¹⁴. Dentro de las mitocondrias del tejido adiposo marrón (BAT), estas moléculas podrían activar la proteína desacoplante 1 (UCP1), también conocida como termogenina¹⁵. No obstante, la comprensión de estos mecanismos permanece incompleta.

Los trastornos de ansiedad se encuentran entre las patologías psiquiátricas más frecuentes, que pueden surgir de diversos factores como episodios estresantes, adversidades en la infancia y herencia. Las relaciones propuestas incluyen la actividad del sistema serotoninérgico y las catecolaminas¹⁶. Además, la presencia de obesidad se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar trastorno de pánico, ansiedad y síntomas depresivos más graves^{17,18}. Asimismo, dietas inadecuadas, tales como las ricas en grasas y azúcares, comúnmente conocidas como dieta de la cafetería (CAF), contribuyen a un entorno proinflamatorio en el cuerpo y pueden llevar a la obesidad al aumentar el tono endocannabinoide hiperactivo, fomentando la adipogénesis. Esto se asocia a niveles más altos de 2-araquidonoil glicerol (2-AG) y AEA en personas con sobrepeso¹⁹. Los lipoaminoácidos son similares a los endocannabinoides, algunos de los cuales están asociados a la ingesta de alimentos e hiperfagia. No obstante, este efecto sigue sin ser concluyente ya que este papel podría depender de la estructura de estas moléculas. Una mayor ingesta de carne y grasas, una dieta típica en la obesidad, podría sintetizar más ácido araquidónico, generando, más productos de descomposición oxidativa y, posiblemente, aumentando los niveles de estos; su presencia se ha asociado a un aumento agudo en la secreción de la proteína asociada a agutí (AgRP), un neuropéptido asociado al gasto energético y la ingesta de alimentos. Este efecto podría contribuir a una ingesta descontrolada de alimentos; sumado a esto, la obesidad se asocia a comportamientos compatibles con la ansiedad que podrían influir en el impacto de los endocannabinoides en la alimentación^{20,21}.

La serotonina es un neurotransmisor que juega un papel esencial en el hipocampo, una estructura cerebral especializada que participa en la regulación cognitiva y emocional; una reducción en el volumen del hipocampo y una función alterada se han asociado a

los trastornos depresivos mayores, deterioro memorístico y del estado de ánimo y comportamientos compatibles con la ansiedad²². La serotonina es el neurotransmisor más investigado asociado a la presencia de comportamientos de ansiedad en modelos *in vivo*. Este trastorno se asocia a irregularidades en la neurotransmisión mediada por 5-HT²³; esta disrupción en la señalización serotoninérgica también se ha asociado al desarrollo de la obesidad^{24,25}. Asimismo, el factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) actúa a modo de neurotransmisor y se expresa en múltiples regiones del cerebro, mediando efectos anti-depresivos. La expresión del FNDC juega un papel vital en la mejora de los síntomas de ansiedad²⁶. En este sentido, es indispensable aclarar el posible papel que desempeñan estos lipoaminoácidos; estos datos podrían proporcionar evidencia experimental para una mejor comprensión de los papeles que juegan NAGly y OIGly en procesos asociados a la dieta, la obesidad y las funciones neurológicas.

Objetivo

El objetivo de este estudio fue valorar el efecto de los lipoaminoácidos NAGly y OIGly y la dieta sobre el aumento de peso y tejido graso, la presencia de comportamientos compatibles con la ansiedad (locomoción, exploración, posición erguida y movimientos de cabeza) y los niveles de neurotransmisores 5-HT y FNDC.

Métodos

Animales y consideraciones éticas

Todos los experimentos se realizaron utilizando ratones C57BL/6 machos de 10 semanas de edad ($n = 42$), que fueron adquiridos y alojados en las instalaciones de animales de la Universidad Autónoma de Aguascalientes. Los ratones fueron alojados (3-4 ratones/jaula) en jaulas de plexiglás en un ambiente libre de patógenos a una temperatura de 22-24°C, con suficiente espacio en el piso, bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y con acceso *ad libitum* a comida y agua. El manejo de los animales siguió las pautas establecidas por la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999: "Especificaciones técnicas para la producción, manejo y uso de animales de laboratorio". Los animales se asignaron aleatoriamente a 6 grupos, cada grupo alojado por separado: grupo control ($n = 7$), grupo de dieta obesogénica o CAF ($n = 7$),

grupo de dieta estándar con NAGly (n = 7), grupo de dieta CAF con NAGly (n = 7), grupo de dieta estándar con OIGly (n = 7) y grupo de dieta CAF con OIGly (n = 7).

Dietas experimentales

Durante 12 semanas, los ratones fueron alimentados según sus respectivos grupos. Los grupos de peso saludable recibieron una dieta estándar (LabDiet™ #5001) compuesta por 28.6% de proteínas, 13.3% de lípidos y 57.9% de carbohidratos (extracto libre de nitrógeno). Por el contrario, los grupos CAF recibieron una dieta obesogénica (dieta alta en grasas/azúcares) consistente en un 11% de proteínas, 53% de lípidos, 36% de carbohidratos y 354.46 mg de sodio. Los ingredientes incluían tocino, papas fritas, pellets de dieta estándar, galletas, chocolate líquido, malvaviscos, cereales ricos en azúcar y paté de cerdo en una proporción de 1:1:1:1:1:1:2, respectivamente. Esta dieta se asemejaba al modelo propuesto por Cárdenas et al.²⁷.

Dosificación y administración de NAGly y OIGly

Durante la última semana del estudio, se administró NAGly (Cayman Chemical™, artículo: 90051) a concentraciones de 1600 nM (0.57 mg) y OIGly (Cayman Chemical™, artículo: 90269) a concentraciones de 1600 nM (0.54 mg) diariamente durante 7 días consecutivos mediante inyecciones subcutáneas a sus respectivos grupos. Las inyecciones se administraron consistentemente dentro del mismo marco temporal cada día, entre las 10:00 y 11:00 am, utilizando un volumen de 100 µL/ratón y disueltas en una solución salina. La dosis y el régimen de administración se establecieron con base en los escritos reportados donde estos lipoaminoácidos exhiben efectos a dosis mínimas de 10 pg a 3 µM (por ejemplo, intratecal, intraperitoneal y subcutánea) tal y como se muestra en estudios previos^{20,28,29}.

Evaluación de comportamientos compatibles con la ansiedad: prueba de campo abierto (OFT) y laberinto elevado en cruz (EPM)

Tras la 12ª semana, en el último día de administración de lipoaminoácidos, los ratones se aclimataron 2 horas antes del inicio de las pruebas de comportamiento.

Este proceso dio inicio colocando a los ratones en sus jaulas dentro de un ambiente controlado sin olores, ruidos ni otras variables inductoras de estrés. Para minimizar el estrés en los animales, la OFT se realizó el primer día, seguida del EPM el segundo día. Durante la OFT, cada ratón se colocó individualmente en una cámara acrílica de color mate que medía 44 × 44 × 50 cm (Panlab® Harvard Apparatus), equipada con un actímetro infrarrojo para la detección de movimiento. El campo abierto se dividió digitalmente en 2 zonas para el análisis: una zona central, que comprendía un cuadrado central de 24 × 24 cm y otra periférica (ZP) rodeándolo. Después, la actividad de los ratones se analizó empleando el *software* ACTITRACK® versión 2.7 para evaluar varios parámetros, incluida la distancia recorrida, el tiempo de exploración, la velocidad, la tigmotaxis (la ubicación de los ratones en la periferia) y la frecuencia de veces en las que el ratón se paraba sobre 2 patas o realizaba posiciones erguidas, tanto en la zona central como en la ZP de la cámara.

El aparato EPM consistía en 2 brazos cerrados (35 × 5 cm), 2 brazos abiertos opuestos (35 × 5 cm) y 1 plataforma central (5 × 5 cm) elevada a 66 cm del suelo. Los ratones se colocaron en la plataforma central frente a un brazo abierto y su actividad ambulatoria y comportamiento fueron monitorizados durante 10 minutos. Se registraron el número de entradas y tiempo transcurrido en los brazos abiertos, la posición erguida y los movimientos de cabeza. Ambos aparatos fueron limpiados con etanol al finalizar cada prueba. Cada evento se grabó con una cámara de video REALME® 200 MP OIS Superzoom Dual-view capaz de realizar videograbaciones 4K/30fps. Los videos se analizaron con el *software* LINCE PLUS a efectos de investigar el comportamiento.

Medida del tejido adiposo: grasa subcutánea y epididimal

Tras las pruebas de comportamiento, los ratones fueron sacrificados bajo anestesia profunda con una sobredosis de pentobarbital sódico administrado por vía intraperitoneal. Se recogieron y pesaron tanto los tejidos adiposos subcutáneos como epididimales.

Determinación de los niveles de serotonina (5-HT) y FNDC

Tras la eutanasia de cada ratón, se recogió inmediatamente una fracción de suero (100 µL de suero/ratón) mediante punción cardíaca que fue almacenada a

-20 °C en tubos Eppendorf™ para la determinación posterior de los niveles de serotonina y FNDC. El hipocampo se extrajo quirúrgicamente y fue almacenado a -80 °C para analizar las concentraciones de serotonina y FNDC. Posteriormente, el hipocampo se homogeneizó en un buffer de lisis y se incubó a 4 °C durante 1 minuto mientras se agitaba; los sobrenadantes se recogieron del tejido homogeneizado mediante centrifugación. Las concentraciones totales de neurotransmisores se evaluaron con kits de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) (Serotonina/5-Hidroxitriptamina de ratón [MyBioSource™, artículo: MBS723181] y FNDC de ratón [Invitrogen™, artículo: MBS355435]), utilizados según las especificaciones del fabricante.

Análisis estadístico

La normalidad de la distribución de los datos se evaluó utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se empleó un análisis de varianza unidireccional, así como la prueba *post hoc* de Tukey para comparar las diferencias entre grupos. Los datos se expresan como media y desviación estándar (\pm DE) o porcentajes. El análisis se realizó utilizando el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales versión 20. La significación estadística se consideró a partir de valores $p < 0.05$. denotada como * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$ y *** $p < 0.001$.

Resultados

Papel de los lipoaminoácidos en el peso corporal y contenido de tejido graso

Se registró el aumento de peso en cada grupo ($n = 7$ por grupo) durante 12 semanas. Al final de este periodo, todos los grupos pesaban más que el grupo control ($30,8 \pm 1,3$ g; $p = 0,01$). Independientemente de la asignación de la dieta, los grupos que recibieron lipoaminoácidos mostraron mayores aumentos de peso y los ratones con la dieta con CAF y la administración de OIGly registraron el mayor aumento ($39,1 \pm 7,0$ g; $p = 0,01$) (Fig. 1A). No obstante, los grupos que recibieron lipoaminoácidos no mostraron diferencias con respecto al grupo a dieta con CAF.

En cuanto a los depósitos de tejido graso, los grupos con dieta CAF presentaban más grasa subcutánea, tal y como se esperaba. No obstante, el grupo de OIGly a dieta con CAF fue el que más grasa corporal tuvo ($1,14 \pm 0,3$ g; $p = 0,0007$) (Fig. 1B). Se observó una tendencia similar en la grasa epididimal, con una

diferencia entre el control y los grupos CAF (OIGly + dieta CAF: $1,77 \pm 0,6$ g frente a dieta CAF: $0,8 \pm 0,3$ g; $p = 0,04$) (Fig. 1C).

Lipoaminoácidos en los niveles de serotonina y FNDC

Se evaluaron los niveles de serotonina en suero e hipocampo. El análisis reveló que los niveles de neurotransmisores en el hipocampo fueron más bajos en los grupos que recibieron inyecciones de NAGly y OIGly, independientemente de la dieta. La disminución más notable se observó en los ratones que recibieron la dieta con CAF y el compuesto OIGly. En cambio, no se observaron variaciones significativas en los niveles de suero entre los grupos estudiados (Tabla 1). Tampoco se observaron diferencias sustanciales en el FNDC en ninguno de los grupos con niveles normales.

Comportamientos compatibles con la ansiedad: resultados del OFT y EPM

Los grupos control y de dieta CAF mostraron las distancias más significativas recorridas, promediando $1570,2 \pm 339,6$ y $1670,2 \pm 304,7$ cm, respectivamente, sin diferencia significativa. No obstante, los grupos tratados con los lipoaminoácidos OIGly y NAGly registraron las distancias más cortas promediando $876,5 \pm 390,6$ y $1021,6 \pm 270,3$ cm, respectivamente. Se debe mencionar que todas las diferencias fueron estadísticamente significativas entre los grupos control y CAF frente a los grupos OIGly y NAGly (Figs. 2A y B). Los grupos tratados con lipoaminoácidos y a dieta de la CAF recorrieron distancias intermedias (OIGly + CAF: $1220,4 \pm 282,3$ cm y NAGly + CAF: $1132,8 \pm 321,1$ cm, respectivamente; $p < 0,01$). Se observaron resultados similares en los movimientos totales, con OIGly y NAGly registrando la menor locomoción ($28 \pm 16,4$ y $32,5 \pm 14,5$, respectivamente; $p < 0,01$). En cambio, los grupos control y CAF mostraron una mayor actividad locomotora ($59,8 \pm 20,2$ y $64 \pm 14,9$) (Figs. 2C y D).

En cuanto a la prueba EPM, no se hallaron diferencias significativas en el tiempo transcurrido en los brazos abiertos o cerrados, en el centro, comportamiento de erguimiento, ni en los movimientos de cabeza entre los diferentes grupos (Figs. 3A, C, D, E y G-J). No obstante, hubo una excepción: en los brazos cerrados, el grupo tratado con OIGly + CAF pasó menos tiempo que el grupo control (valor medio; $p < 0,01$) (Fig. 3B y F).

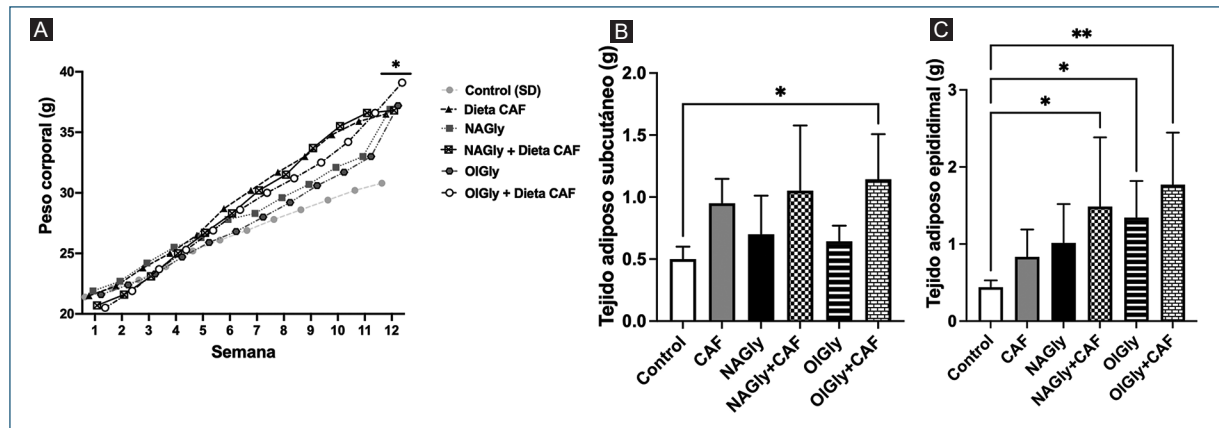


Figura 1. Evaluación del aumento de peso y tejido graso. **A:** comparativa del aumento final de peso; **B** y **C:** peso del tejido graso (subcutáneo y epididimario). DE: dieta estándar; NAGly: N-araquidonoil glicina; OIGly: N-oleoil glicina; CAF: dieta de cafetería. (n = 42); *p < 0.05. **p < 0.01 y *** p < 0.001.

Tabla 1. Concentraciones de serotonina y BDNF

Moléculas	Control	CAF	NAGly	NAGly + CAF	OIGly	OIGly + CAF	p
Serotonina en suero (ng/ml)	437 ± 12	424 ± 48.5	434 ± 31.8	445 ± 39	451 ± 16.2	410 ± 20.8	0.5
Serotonina en hipocampo (ng/ml)	2060 ± 72.8	2078 ± 54.9	1389 ± 47.3*	1413 ± 33.6*	1414 ± 28.6*	1393 ± 29.3*	< 0.0001
FNDC en hipocampo (pg/ml)	4573 ± 1681	5694 ± 640	7473 ± 2597	6222 ± 2421	6407 ± 1314	7615 ± 1703	0.2

La determinación de serotonina y FNDC se realizó mediante ELISA. Los datos expresan media y desviación estándar. *: Diferente de los grupos control y CAF. FNDC: factor neurotrófico derivado del cerebro; CAF: dieta de cafetería; NAGly: N-araquidonoil glicina; OIGly: N-oleoil glicina. (n = 42).

Discusión

En las últimas décadas, el papel de estos lipoaminoácidos se ha asociado principalmente a la nocicepción, el dolor y la inflamación. No obstante, recientes descubrimientos han revelado nuevas funciones potenciales asociadas a la reactividad biológica y el metabolismo energético. Anteriores estudios han descrito qué papel juegan en la homeostasis energética, tal y como se observa en OIGly, que activan neuronas ricas en proteína relacionada con el agutí (AgRP) a través del receptor de cannabinoides tipo 1, induciendo hiperfagia²⁰. Se ha observado un comportamiento similar en ratones tratados con NAGly durante los primeros días de administración por Ernesto et al.¹⁰ Estos hallazgos plantean dudas sobre si desequilibrios nutricionales, tales como la obesidad y los efectos de los lipoaminoácidos, podrían contribuir a la exacerbación del sobrepeso y otros trastornos que podrían aparecer con el paso del tiempo, tales como comportamientos compatibles con la ansiedad.

Nuestros resultados confirmaron el aumento de peso entre los grupos que recibieron lipoaminoácidos. Este

efecto se observó tanto en los grupos estándar como en los grupos con dieta CAF. Estudios previos han documentado la influencia de una dieta alta en grasas sobre comportamientos de hiperfagia, así como un aumento del almacenamiento de grasas, especialmente en aquellos sujetos expuestos desde las primeras etapas de la vida, incluida la fase intrauterina a través de la dieta materna. Este efecto se ha atribuido a la actividad de los EC, que altera la composición del tejido adiposo pardo (TAP)³⁰. Además, moléculas de estrés como el cortisol pueden modular esta activación, lo cual acarrea a una movilización y acción más significativa de AEA y 2-AG en los EC. Asimismo, NAGly, considerado un análogo de AEA, es capaz de mediar este efecto aumentando los niveles de estas moléculas y, en consecuencia, la actividad de los EC, lo cual provoca alteraciones en la ingesta de alimentos similares a OIGly a través de la activación indirecta de los receptores CB1 y CB2³¹.

Se han observado diferentes resultados, donde OIGly, al activar PPAR α , es capaz de inhibir la absorción intestinal de grasa, la adipogénesis y la

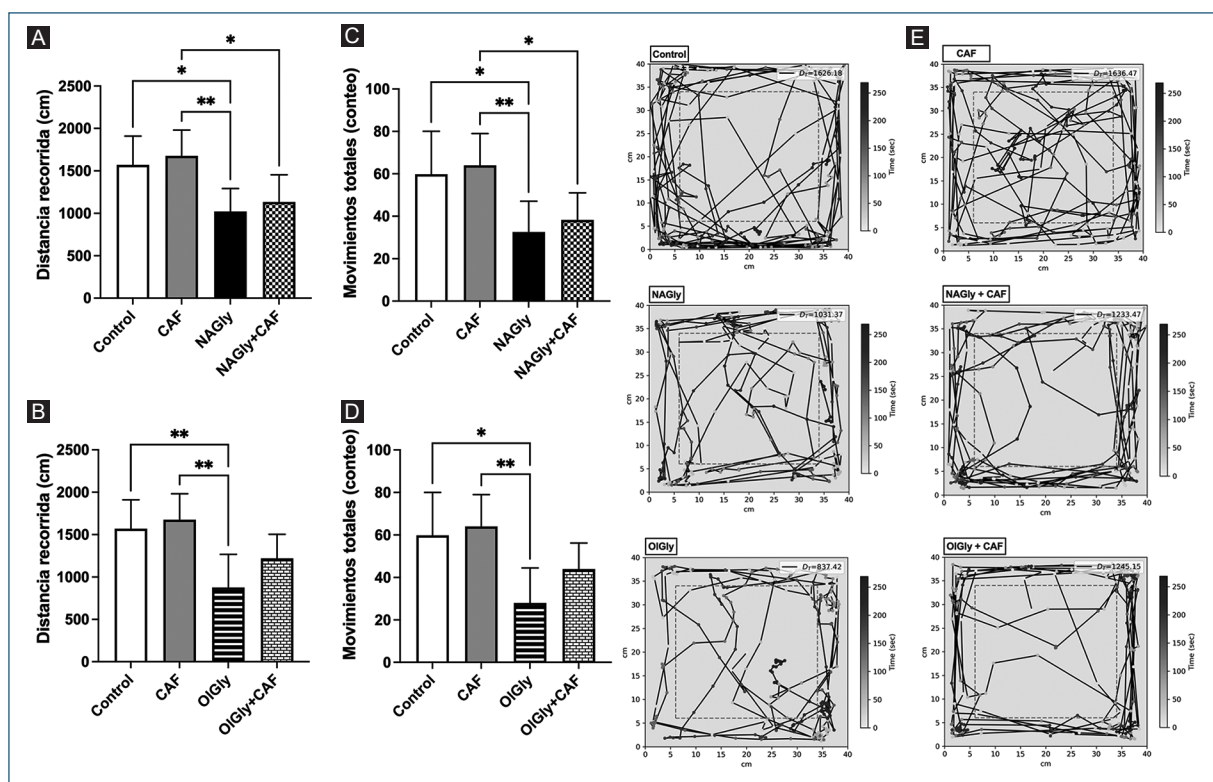


Figura 2. Pruebas de comportamiento compatible con la ansiedad: prueba de campo abierto. **A y B:** efectos de NAGly y OIGly en las variables de locomoción en la OFT; **C y D:** efectos de NAGly y OIGly en la locomoción (recuento total de movimientos) en la OFT; **E:** comportamiento ambulatorio según el grupo. Prueba de campo abierto: trayectoria registrada de cada grupo (representación). NAGly: N-araquidonoil glicina; OIGly: N-oleoil glicina; CAF: dieta de cafetería; OFT: prueba de campo abierto. (n = 42); *p < 0.05. **p < 0.01 y ***p < 0.001.

insulinorresistencia y aumentar la saciedad¹³. Las discrepancias en nuestros resultados podrían atribuirse al tipo de dieta proporcionada por Forte et al., con un 18% de ácido oleico¹³. Se ha observado que, a mayores concentraciones, menor preferencia por esta dieta³². Esto podría explicar, en parte, el menor consumo de alimentos altamente palatables, en contraste con nuestra dieta CAF basada en patatas fritas, tocino, chocolate, malvaviscos, paté de cerdo y cereales ricos en azúcar. Otro factor contribuyente podría ser el tiempo de administración de lipoaminoácidos. Nuestro estudio los administró de manera aguda durante 7 días y la administración crónica se ha asociado a los efectos beneficiosos mencionados anteriormente. En estudios realizados por Wu et al., se observó un aumento agudo en el Ca^{2+} intracelular, junto a un posterior aumento de la liberación de AgRP de las células. Este neuropéptido juega un papel esencial en el apetito²⁰.

El proceso de adipogénesis se ha asociado a la actividad de los receptores CB1, particularmente en el

tejido adiposo blanco y el hígado, afectando este último principalmente los procesos de fibrogénesis y lipogénesis³³. La activación de CB1 depende principalmente de AEA y 2-AG; un aumento en estos podría mejorar la actividad y expresión del receptor γ activador de proliferadores de peroxisomas, la proteína de unión a ácidos grasos en adipocitos (aP2) y la proteína alfa de unión potenciadora a CCAAT^{34,35}. Estos fomentan la proliferación, diferenciación y acumulación de adipocitos y triglicéridos. También se ha informado sobre la actividad mejorada de la lipoproteína lipasa y el aumento en la recaptación de glucosa, lo cual podría ayudar a explicar algunos de los resultados obtenidos en nuestro estudio.

OIGly se ha asociado a la expresión de ARNm de los receptores CB1 y CB2 y una vía de señalización Akt amplificada (a través de la fosforilación estimulada por insulina), estimulando los procesos de adipogénesis en la línea celular 3T3-L1. Además, OIGly ha mostrado inhibición de la expresión de la proteína de caja

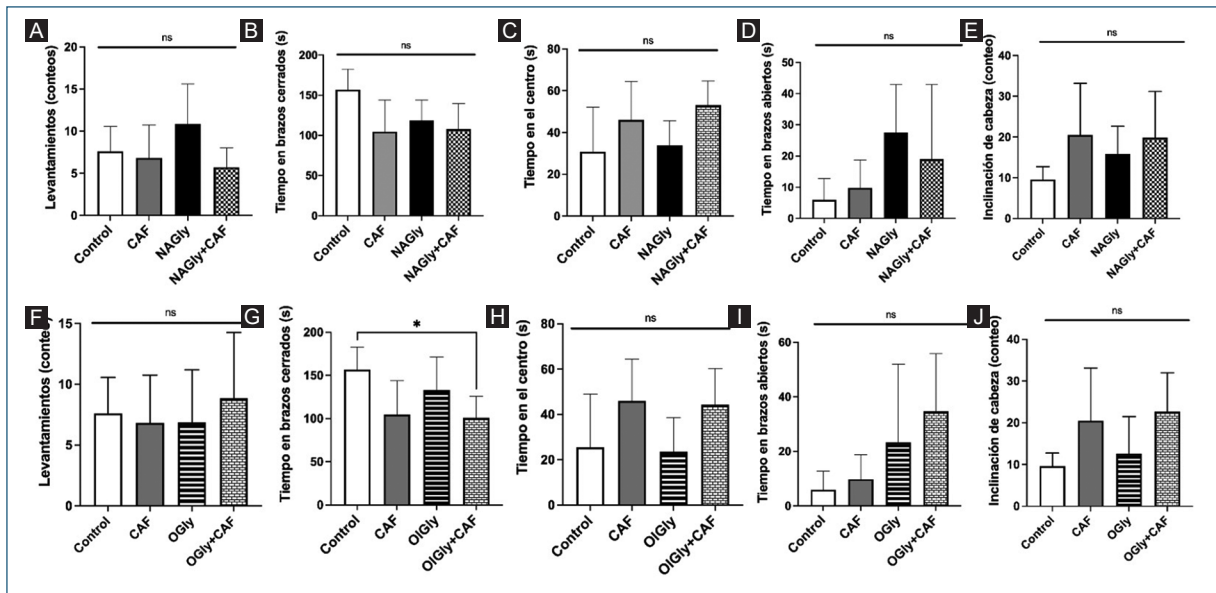


Figura 3. Pruebas de comportamiento compatible con la ansiedad: laberinto elevado en cruz. **A:** efectos de NAGly en el comportamiento de posición erguida; **B:** efectos de NAGly en el tiempo con los brazos cerrados (segundos); **C:** efectos de NAGly en el tiempo en el centro (segundos); **D:** efectos de NAGly en el tiempo con los brazos abiertos (segundos); **E:** efectos de NAGly en el recuento de los movimientos de cabeza; **F:** efectos de OIGly en el comportamiento de posición erguida; **G:** efectos de OIGly en el tiempo con los brazos cerrados (segundos); **H:** efectos de OIGly en el tiempo en el centro (segundos); **I:** efectos de OIGly en el tiempo con los brazos abiertos (segundos); **J:** efectos de OIGly en el recuento de los movimientos de cabeza. NAGly: N-araquidonoil glicina; OIGly: N-oleoil glicina; CAF: dieta de cafetería; EPM: laberinto elevado en cruz. (n = 42); *p < 0.05, **p < 0.01 y *** p < 0.001.

forkhead O1 (FoxO1), contribuyendo al incremento de la masa grasa¹⁵.

Por otro lado, NAGly podría inducir actividad termogénica en el TAP³⁰, una función asociada al receptor CB2. No obstante, también se ha informado que, tras exposiciones a corto y largo plazo, una dieta alta en grasas altera la expresión de UCP1, aunque estos resultados aún deben confirmarse con hallazgos contrastados^{36,37}. Este contexto podría explicar la diferencia entre los resultados de OIGly y NAGly en el almacenamiento de masa grasa. Es esencial evaluar y vincular el depósito de grasa y la actividad termogénica influida por estas moléculas, considerando que durante la obesidad se propone un aumento de los niveles de ARNm de UCP1, lo cual sugiere una adaptación para contrarrestar una ingesta exagerada de energía^{38,39}.

Los resultados de este estudio revelan un descenso significativo de los niveles de serotonina en el hipocampo en los grupos que recibieron los compuestos NAGly y OIGly, solos o en combinación con una dieta CAF. Estos hallazgos coinciden con investigaciones previas que indican que estas moléculas podrían

activar el sistema endocannabinoide, modulando la liberación de serotonina. Específicamente, la activación de los receptores CB1 inhibe la liberación de serotonina y la neurotransmisión en varias regiones cerebrales, incluidos los núcleos del rafe, la corteza prefrontal y el hipocampo⁴⁰. No obstante, el papel preciso de la serotonina en la regulación de la función del hipocampo no termina de entenderse del todo, probablemente por la compleja naturaleza del sistema serotoninérgico²². La reducción de los niveles de serotonina en el hipocampo propiciados por NAGly y OIGly resulta intrigante, lo cual abre la oportunidad de profundizar en los mecanismos subyacentes de este resultado y explorar la relación con morbilidades neurológicas tales como la ansiedad, los comportamientos depresivos, las respuestas al estrés y la función de la memoria.

En cuanto a los resultados del FNDC, no se observaron cambios significativos en el hipocampo, lo cual sugiere que la dieta CAF y la administración de NAGly y OIGly no modifican la concentración del FNDC en esta región cerebral, al menos no en la dosificación a corto plazo.

Por otro lado, observamos una diferencia en la locomoción de los animales. Los grupos NAGly y OIGly exploraron mucho menos, recorriendo distancias más cortas que los grupos control y CAF. Este hallazgo coincide con el estudio realizado por Piscitelli et al.⁴¹ que demostró que OLGly, en un modelo de lesión cerebral traumática leve, redujo los comportamientos depresivos⁴¹; esta observación podría atribuirse a los efectos neuroprotectores que se han asociado específicamente a moléculas como la Npalmitoil serina, Naraquidonoil serina, 2AG y, adicionalmente, el derivado oleico de serina, que está químicamente asociado a OLGly⁴², contribuyendo posiblemente a estos efectos. No obstante, se requieren más estudios para evaluar completamente los mecanismos moleculares subyacentes a estos resultados.

Otros autores han advertido sobre la sobreinterpretación de resultados al estudiar la ansiedad en ratones, enfatizando que no deben tomarse diferentes mediciones de forma aislada, ya que algunas podrían no estar directamente relacionadas (por ejemplo, locomoción y tigmotaxis). En este sentido, estas mediciones deben complementarse con hallazgos de otras pruebas⁴³⁻⁴⁶. Nuestro estudio sugiere que las distancias recorridas y los movimientos totales de los ratones en diferentes grupos que recibieron lipoaminoácidos podrían activar posibles mediadores de mecanismos ansiolíticos, reduciendo la actividad locomotora. Por último, la prueba EPM solo reveló diferencias notables en los comportamientos compatibles con la ansiedad en los grupos control y OIGly + CAF en el tiempo con los brazos cerrados. Se debe mencionar que este estudio se centró en grupos específicos y podría no ser extrapolable universalmente a todos los ratones u otras especies.

Conclusiones

La obesidad es una enfermedad compleja que implica múltiples alteraciones, razón por la cual comprender este problema global requiere examinar sus interacciones a diversos niveles. Una de estas interacciones es con el sistema endocannabinoide y su activación. Una dieta inadecuada no solo contribuye al desarrollo de la obesidad, sino que también podría influir en la activación de los mecanismos de señalización asociados a los circuitos de hambre y saciedad, lo cual acarrea un aumento de los episodios de ingesta de alimentos y crea un ciclo vicioso. En este sentido, es crucial seguir estudiando el impacto potencial de los macro y micronutrientes y su relación con estas

moléculas. La naturaleza compleja de la obesidad y sus interacciones con el sistema endocannabinoide y las moléculas implicadas en él requieren una mayor investigación. Además, los indicadores conductuales identificados en este estudio podrían contribuir a nuestra comprensión de los comportamientos compatibles con la ansiedad asociados a la obesidad. No obstante, se necesita una investigación profunda para comprender completamente las complejidades de esta relación en diferentes contextos.

Agradecimientos

Queremos agradecer especialmente a Claudia Berenice Barragán Barrón, Nayeli Pulido e Irma Hernández; al personal del Departamento de Nutrición y del Departamento de Fisiología y Farmacología de la Universidad Autónoma de Aguascalientes por su apoyo en este proyecto.

Contribuciones de los autores

Y. Ojeda-Aguilar y D. Masuoka: redacción parcial del manuscrito y análisis estadístico. K.A. Pedroza-García y J. Martín del Campo-Cervantes: redacción parcial del manuscrito y procedimientos experimentales. D. Masuoka y R.E. Ramírez-Orozco: coordinador del proyecto, redacción principal del manuscrito, diseño de la fórmula de la dieta y diseño gráfico.

Financiamiento

Este proyecto no recibió financiación de instituciones o patrocinadores distintas a la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de seres humanos y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos cumplieron con los estándares éticos del comité responsable de experimentación en seres humanos y se apegaron a la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Ética institucional.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Covariates 1980-2019. Seattle, United States of America: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME); 2020.
- Ylli D, Sidhu S, Parikh T, Burman KD, Feingold KR, Anawalt B, et al. Endocrine changes in obesity. *Perioper Anesth Care Obese Patient*. 2022;6:41-9.
- Dionysopoulou S, Charmandari E, Bargiota A, Vlahos N, Mastorakos G, Valsamakis G. The Role of Hypothalamic Inflammation in Diet-Induced Obesity and Its Association with Cognitive and Mood Disorders. *Nutrients*. 2021;13:1-21.
- Burstein SH, Zurier RB. Cannabinoids, endocannabinoids, and related analogs in inflammation. *AAPS J*. 2009;11:109-19.
- Grabiec U, Hohmann T, Ghadban C, Rothgänger C, Wong D, Antonietti A, et al. Protective effect of N-Arachidonoyl Glycine-GPR18 signaling after excitotoxic lesion in murine organotypic hippocampal slice cultures. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1266.
- Console-Bram L, Brailoiu E, Brailoiu GC, Sharir H, Abood ME. Activation of GPR18 by cannabinoid compounds: a tale of biased agonism. *Br J Pharmacol*. 2014;171:3908-17.
- Deveci A, Hasna J, Bouron A. Inhibition of store-operated calcium channels by N-arachidonoyl glycine (NAGly): no evidence for the involvement of lipid-sensing G protein coupled receptors. *Sci Rep*. 2020;10:2649.
- McHugh D, Hu SS, Rimmerman N, Juknat A, Vogel Z, Walker JM, et al. N-arachidonoyl glycine, an abundant endogenous lipid, potently drives directed cellular migration through GPR18, the putative abnormal cannabinoid receptor. *BMC Neurosci*. 2010;11:44.
- Parmar N, Ho WS. N-arachidonoyl glycine, an endogenous lipid that acts as a vasorelaxant via nitric oxide and large conductance calcium-activated potassium channels. *Br J Pharmacol*. 2010;160:594-603.
- Ernesto RO, Alejandra PG, David M, Alberto C, Anahí AM, Alejandro MM. Putative role of N-Arachidonoyl glycine (NAGly) Acute hyperphagia in BALB/c mice. *Emirates J Food Agric*. 2021;33:245-52.
- Hanuš L, Shohami E, Bab I, Mechoulam R. N-Acyl amino acids and their impact on biological processes. *Biofactors*. 2014;40:381-8.
- Rock EM, Limebeer CL, Sullivan MT, DeVuono MV., Lichtman AH, Di Marzo V, et al. N-Oleoylglycine and N-Oleoylalanine Do not modify tolerance to nociception, hyperthermia, and suppression of activity produced by morphine. *Front Synaptic Neurosci*. 2021;13:620145.
- Forté N, Roussel C, Marfella B, Lauritano A, Villano R, De Leonibus E, et al. Olive oil-derived endocannabinoid-like mediators inhibit palatable food-induced reward and obesity. *Commun Biol*. 2023;6:959.
- Wang S, Xu Q, Shu G, Wang L, Gao P, Xi Q, et al. N-Oleoyl glycine, a associated with activation of CB1 receptor and Akt signaling pathway in 3T3-L1 adipocytelo amino acid, stimulates adipogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;466:438-43.
- Gao Y, Shabalina IG, Braz GR, Cannon B, Yang G, Nedergaard J. Establishing the potency of N-acyl amino acids versus conventional fatty acids as thermogenic uncouplers in cells and mitochondria from different tissues. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2022;1863:148542.
- Thibaut F. Anxiety disorders: a review of current literature. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19:87-8.
- Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, Bolea-Alamanac B, Bourin M, Chamberlain SR, et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: a consensus statement. Part II: neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry*. 2017;18:162-214.
- Rajan TM, Menon V. Psychiatric disorders and obesity: a review of association studies. *J Postgrad Med*. 2017;63:182-90.
- Alvheim AR, Malde MK, Osei-Hyiaman D, Lin YH, Pawlosky RJ, Madsen L, et al. Dietary linoleic acid elevates endogenous 2-AG and anandamide and induces obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20:1984-94.
- Wu J, Zhu C, Yang L, Wang Z, Wang L, Wang S, et al. N-Oleoylglycine-induced hyperphagia is associated with the activation of agouti-related protein (AgRP) neuron by cannabinoid receptor type 1 (CB1R). *J Agric Food Chem*. 2017;65:1051-7.
- Umathe SN, Manna SS, Utturwar KS, Jain NS. Endocannabinoids mediate anxiolytic-like effect of acetaminophen via CB1 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:1191-9.
- Dale E, Pehrson AL, Jeyarajah T, Li Y, Leiser SC, Smagin G, et al. Effects of serotonin in the hippocampus: how SSRIs and multimodal antidepressants might regulate pyramidal cell function. *CNS Spectr*. 2016;21:143-61.
- Garani R, Watts JJ, Mizrahi R. Endocannabinoid system in psychotic and mood disorders, a review of human studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;106:110096.
- Van Galen KA, Ter Horst KW, Serlie MJ. Serotonin, food intake, and obesity. *Obes Rev*. 2021;22:e13210.
- Zangrossi H, Del Ben CM, Graeff FG, Guimarães FS. Serotonin in panic and anxiety disorders. *Handb Behav Neurosci*. 2020;31:611-33.
- Règue-Guyon M, Lanfumey L, Mongeau R. Neuroepigenetics of neurotrophin signaling: neurobiology of anxiety and affective disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2018;158:159-93.
- Cardenas-Perez RE, Fuentes-Mera L, De la Garza AL, Torre-Villalvazo I, Reyes-Castro LA, Rodriguez-Rocha H, et al. Maternal overnutrition by hypercaloric diets programs hypothalamic mitochondrial fusion and metabolic dysfunction in rat male offspring. *Nutr Metab (Lond)*. 2018;15:38.
- McHugh D, Page J, Dunn E, Bradshaw HB. Δ(9)-Tetrahydrocannabinol and N-arachidonoyl glycine are full agonists at GPR18 receptors and induce migration in human endometrial HEC-1B cells. *Br J Pharmacol*. 2012;165:2414-24.
- Bondarenko AI, Panasiuk O, Drachuk K, Montecucco F, Brandt KJ, Mach F. The quest for endothelial atypical cannabinoid receptor: BK(Ca) channels act as cellular sensors for cannabinoids *in vitro* and *in situ* endothelial cells. *Vascul Pharmacol*. 2018;102:44-55.
- Dias-Rocha CP, Almeida MM, Santana EM, Costa JC, Franco JG, Pazos-Moura CC, et al. Maternal high-fat diet induces sex-specific endocannabinoid system changes in newborn rats and programs adiposity, energy expenditure and food preference in adulthood. *J Nutr Biochem*. 2018;51:56-68.
- Morena M, Patel S, Bains JS, Hill MN. Neurobiological Interactions between stress and the endocannabinoid system. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41:80-102.
- Asran AA, Abd El-Galil YM, Abo-Hashem AA, Khidr FK. Palatability of some field rodents to certain vegetable oils baits. *Assiut J Agric Sci*. 2009;40:169-76.
- Kunos G, Osei-Hyiaman D. Endocannabinoids and liver disease. IV. Endocannabinoid involvement in obesity and hepatic steatosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294:G1101-4.
- Muccioli GG, Naslain D, Bäckhed F, Reigstad CS, Lambert DM, Delzenne NM, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol*. 2010;6:392.
- Jung KM, Lin L, Piomelli D. The endocannabinoid system in the adipose organ. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23:51-60.
- Kim DI, Liao J, Emont MP, Park MJ, Jun H, Ramakrishnan SK, et al. An OLTAM system for analysis of brown/beige fat thermogenic activity. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42:939-45.
- Rong JX, Qiu Y, Hansen MK, Zhu L, Zhang V, Xie M, et al. Adipose mitochondrial biogenesis is suppressed in db/db and high-fat diet-fed mice and improved by rosiglitazone. *Diabetes*. 2007;56:1751-60.
- Hojna S, Jordan MD, Kollias H, Pausova Z. High-fat diet induces emergence of brown-like adipocytes in white adipose tissue of spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res*. 2012;35:279-86.
- Zhang G, Sun Q, Liu C. Influencing factors of thermogenic adipose tissue activity. *Front Physiol*. 2016;7:29.
- Haj-Dahmane S, Shen RY. Modulation of the serotonin system by endocannabinoid signaling. *Neuropharmacology*. 2011;61:414-20.
- Piscitelli F, Guida F, Luongo L, Iannotti FA, Boccella S, Verde R, et al. Protective effects of N-Oleoylglycine in a mouse model of mild traumatic brain injury. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11:1117-28.
- Smoum R, Bar A, Tan B, Milman G, Attar-Namdar M, Ofek O, et al. Oleoyl serine, an endogenous N-acyl amide, modulates bone remodeling and mass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:17710-5.
- Han J, Nepal P, Odelade A, Freely FD, Belton DM, Graves JL Jr, et al. High-Fat diet-induced weight gain, behavioral deficits, and dopamine changes in young C57BL/6J mice. *Front Nutr*. 2020;7:591161.
- Gould TD, Dao DT, Kovacsics CE. Mood and anxiety related phenotypes in mice. *NeuroMethods*. 2009;42:1-20.
- Seibenhener ML, Wooten MC. Use of the open field maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *J Vis Exp*. 2015;96:e52434.
- Simon P, Dupuis R, Costentin J. Thigmotaxis as an index of anxiety in mice. Influence of dopaminergic transmissions. *Behav Brain Res*. 1994;61:59-64.

Adaptación de un paradigma de denominación para evaluar semántica motora en población mayor mexicana

Action and object naming tasks adaptation to assess motor semantics in Mexican elderly population

L. Leonardo Díaz-García^{ID} y Julio C. Flores-Lázaro^{*ID}

Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: Los instrumentos de denominación por confrontación visual tienen un amplio uso en la evaluación neuropsicológica. En particular, los paradigmas de denominación de acciones dependen de la activación de circuitos sensoriomotores, por lo que son sensibles a patologías frontoestriatales. Asimismo, parámetros de semántica motora como contenido motor e instrumentalidad de las acciones influyen en la ejecución de esta tarea. Actualmente no se cuenta con una prueba de denominación de acciones para hispanohablantes con control de parámetros de la semántica motora, como el contenido motor e instrumentalidad. **Objetivo:** Adaptar estímulos del Proyecto Internacional de Denominación de Imágenes (IPNP) para diseñar un paradigma de denominación visual considerando parámetros de semántica motora. **Método:** En primer lugar, se generaron normas de contenido motor e instrumentalidad para 80 imágenes del IPNP. Posteriormente, dichas normas se utilizaron para seleccionar ortogonalmente los estímulos que conformaron el paradigma de denominación de acciones. Paralelamente, se diseñó un paradigma equivalente con objetos. **Resultados:** Ambos paradigmas se aplicaron a 74 personas con cognición normal de 51 a 70 años. Se proveen características psicométricas de ambas tareas, se analizó el efecto de la edad, escolaridad y sexo en el desempeño. **Conclusión:** Esta es la primera propuesta de un paradigma de denominación visual, diseñado ortogonalmente, para valorar contenido motor e instrumentalidad de las acciones para hispanohablantes.

Palabras clave: Prueba neuropsicológica. Prueba de lenguaje. Lóbulo frontal. Semántica. Envejecimiento.

Abstract

Background: Visual naming tests have wide use in neuropsychological evaluation. Particularly, action naming tasks depend on sensorimotor circuits, as a result, they are sensitive to frontostriatal damage. In addition, motor semantics parameters such as motor content and instrumentality of actions influence the naming performance. Currently, there is no action naming test for Spanish speakers that accounts for motor semantic parameters such as motor content and instrumentality. **Objective:** To adapt visual stimuli of International Picture Naming Project (IPNP) to design a naming task considering motor semantic parameters. **Method:** First, motor content and instrumentality norms were generated to 80 items of IPNP. Second, the norms were used to organize the stimuli orthogonally in order to design the action naming task. Alongside, an equivalent task with objects was designed. **Results:** Both tasks were administered to 74 cognitively normal subjects aged 51 to 70. Psychometric properties of both tasks are provided, the effect of age, education and gender on performance was analyzed. **Conclusion:** This is the first proposal of an orthogonally designed visual naming test to assess motor content and instrumentality of actions for Spanish speakers.

Keywords: Neuropsychological tests. Language tests. Frontal lobe. Semantics. Aging.

*Correspondencia:

Julio C. Flores-Lázaro

E-mail: flores_lazaro@comunidad.unam.mx

Fecha de recepción: 25-10-2024

Fecha de aceptación: 28-01-2025

DOI: 10.24875/ANC.24000011

Disponible en línea: 18-07-2025

Arch Neurocién (Mex). 2025;30(3):121-130

www.archivosdeneurociencias.mx

2954-4122 / © 2025 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las experiencias sensoriomotoras ejercen una influencia relevante en el procesamiento cognitivo de las acciones^{1,2}.

En años recientes se ha encontrado evidencia de este planteamiento en estudios cognitivos (niños con dislexia mejoran la capacidad para comprender información de acciones después de un entrenamiento físico³), de neuroimagen funcional (activación de la corteza motora y premotora durante el paradigma de denominación de acciones por confrontación visual⁴) y de neuropsicología (pacientes con enfermedad de Parkinson [EP] tienen afectada la capacidad para denominar acciones con alto contenido motor⁵).

Las explicaciones teóricas a estas influencias recíprocas se pueden encontrar en propuestas como la teoría de cognición corporizada (*embodied cognition* en inglés)^{1,2} o las teorías de acciones instrumentales-uso de herramientas⁶.

Las pruebas de denominación visual tienen un amplio uso en la evaluación neuropsicológica⁷. Tradicionalmente, se han conformado por estímulos visuales de objetos que requieren la selección/activación de sustantivos, por ejemplo, el *test* de denominación de Boston⁸ es una prueba clásica de denominación de objetos compuesta de 60 ítems. Por otro lado, se han diseñado herramientas de evaluación compuestas por estímulos visuales de acciones para denominación que implican la selección/activación de verbos. El Proyecto Internacional de Denominación de Imágenes (IPNP por sus siglas en inglés)⁹ es un banco de imágenes estandarizado con una muestra mexicana que contiene 275 imágenes de acciones y 520 de objetos, cada ítem cuenta con características de imagen y psicolingüísticas. Adicionalmente, existen otras opciones de denominación de acciones, por ejemplo, el *test* de denominación de acciones, que contiene 57 estímulos¹⁰ o el Examen de denominación multicultural Europa, que incluye ocho ítems¹¹. Dado que estos instrumentos no fueron diseñados dentro del paradigma de la cognición corporizada, no cuentan con el control de parámetros de la semántica motora, lo que permitiría una evaluación y análisis neuropsicológico intracase de las acciones motoras.

Disociación verbo-sustantivo

La evaluación neuropsicológica del lenguaje ha demostrado ser una herramienta promisoría para la identificación de marcadores lingüísticos en trastornos

neurodegenerativos como la EP¹² y la enfermedad de Alzheimer¹³.

Los instrumentos de denominación son una alternativa para profundizar en dicha línea de investigación. En patologías neurológicas con compromiso-daño frontal se afecta más el procesamiento-uso de verbos que el de sustantivos, como la enfermedad de Huntington¹⁴, la degeneración corticobasal¹⁵ y la EP^{16,17}, mientras que el compromiso-daño temporal afecta de manera similar al procesamiento-uso de verbos y sustantivos, como la enfermedad de Alzheimer¹⁷. Sin embargo, esta no es una disociación dicotómica, sino que depende de la complejidad gramatical y sintáctica de los paradigmas utilizados.

Los verbos son categorías gramaticales con mayor demanda cognitiva que los sustantivos, ya que implican una alta complejidad semántica, sintáctica y morfológica¹⁸, lo cual se refleja en los correlatos neuronales del procesamiento léxico-semántico de verbos (mayor necesidad de procesamiento de las cortezas motoras que en los sustantivos). Aunque también se han encontrado sustratos comunes para ambas categorías, por ejemplo, la corteza frontal inferior izquierda, la corteza parietal inferior, la corteza temporal superior, media e inferior^{2,18}.

Semántica motora

Los investigadores en el campo de la semántica han planteado que existe una organización de alta complejidad para los verbos de acción motora¹⁹. Dichas acciones tienen diferentes parámetros de movilidad, por ejemplo: el uso de partes específicas del cuerpo, el uso de todo el cuerpo, la instrumentalidad, la fuerza del movimiento, la dirección del movimiento y el contenido motor. La semántica motora estudia estos parámetros, su organización e interacciones, diversos autores han abordado este tema²⁰⁻²⁴.

Una ventaja de considerar la organización semántica es la validación de la organización intracase de las acciones/verbos motores (subdivisión), por ejemplo, se propusieron tres tipos de verbos de acción motora basándose en la evidencia de estudios de neuroimagen y neuropsicológicos²³: cuerpo completo (p. ej., correr), partes específicas del cuerpo (p. ej., patear) e instrumentales (p. ej., barrer).

La instrumentalidad y el contenido motor son parámetros de la semántica motora que se han valorado con pruebas de denominación. Con respecto a la instrumentalidad, se reportó que pacientes con afasia anómica tienen mejor rendimiento en la denominación de acciones instrumentales (p. ej., esquiar) en

comparación con acciones no instrumentales (p. ej., correr), mientras que en pacientes con afasia de Broca no se halló esta diferencia²⁴. Consistentemente, se ha señalado que los verbos no instrumentales requieren de la participación de una red cerebral más amplia (por lo tanto, mayor carga de procesamiento) que los verbos instrumentales, debido a que estos últimos tienen representaciones más estructuradas y específicas²⁵.

Para el caso del contenido motor, se ha reportado que pacientes con EP tienen un peor desempeño denominando verbos con alto contenido motor (p. ej., correr) que verbos con bajo contenido motor (p. ej., escribir)²⁰, además, el tiempo de reacción aumenta en dichos pacientes al denominar estímulos de acciones con alto contenido motor y es aún mayor cuando las personas se encuentran en el periodo *off* del medicamento dopaminérgico²⁶. Esta evidencia conforma la literatura que apoya la existencia de una organización semántica de las acciones: una semántica motora.

Denominación durante el envejecimiento

El estudio de la semántica motora en población mayor resulta indispensable debido a que los procesos de corporización pueden modificarse a lo largo de la vida. El envejecimiento se acompaña de un deterioro esquelético-muscular²⁷, de los sistemas sensoriales²⁸ y de cambios cognitivos complejos, específicamente en la denominación hay un efecto negativo de la edad en el rendimiento de las pruebas con estímulos de acciones^{29,30} y de objetos^{30,31}. Coherentemente, Lesourd et al.²¹ indicaron que durante el envejecimiento se presenta un deterioro del conocimiento, juicio semántico y uso práctico de herramientas.

Por este motivo, estudiar a una población mayor normativa permitirá describir los cambios que acompañan al envejecimiento para contar con parámetros estadísticos que, mediante la evaluación oportuna y precisa, contribuyan a la detección temprana del desempeño neuropsicológico en diversas condiciones clínicas, entre las más relevantes la EP.

La hipótesis planteada para guiar este trabajo es que un paradigma de denominación de acciones, cuyos ítems están organizados con base en los parámetros de semántica motora, será sensible al envejecimiento normativo.

Objetivos

- Adaptar estímulos del IPNP⁹ para proponer un paradigma de denominación de acciones y objetos estandarizado con población mayor mexicana que

controle variables de la semántica motora, particularmente el contenido motor y la instrumentalidad.

- Explorar la sensibilidad al proceso de envejecimiento normativo de la adaptación de este paradigma con una muestra de adultos mayores.

Se diseñó un estudio observacional descriptivo transversal dividido en dos fases siguiendo los lineamientos STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) correspondientes³². Por lo tanto, se describe el desarrollo de las normas de contenido motor e instrumentalidad para estímulos visuales de acciones (fase 1) y, posteriormente, se presenta la adaptación de dichos estímulos en un paradigma de denominación de acciones (y un paradigma equivalente de objetos), así como las características psicométricas preliminares de ambas pruebas con una muestra de adultos mayores (fase 2).

Fase 1. Parámetros de contenido motor e instrumentalidad

El objetivo de esta fase fue desarrollar normas de contenido motor e instrumentalidad para estímulos visuales de acciones.

Método

PARTICIPANTES

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, del cual se reclutaron 28 participantes con español como lengua materna, con edad promedio de 33.1 (desviación estándar [DE]: 6.9), 82.1% fueron mujeres. Los participantes fueron psicólogos con 2.8 años (DE: 2.0) de estudios de posgrado en neuropsicología (se incluyó especialidad, maestría y doctorado). Se eliminaron personas con trastornos de movimiento o alteraciones de movilidad.

MATERIALES

Se solicitó acceso a los autores del IPNP⁹, el cual contiene 275 imágenes de acciones. Se seleccionaron 80 estímulos que cumplieran con los siguientes criterios:

- Acciones motoras, se excluyeron otro tipo de acciones, como las psicológicas (p. ej., pensar) o eventos (p. ej., nevar).
- Acciones realizadas por humanos, se excluyeron las hechas por animales (p. ej., ladrar).
- Tener un grado de concordancia del nombre superior al 50%.

Tabla 1. Medidas de confiabilidad de los cuestionarios para las normas de contenido motor e instrumentalidad

Cuestionario	Medidas promedio* del CCI	Intervalo de confianza al 95%		p	Alfa de Cronbach
		Límite inferior	Límite superior		
Contenido motor	0.936	0.896	0.966	< 0.001	0.980
Instrumentalidad	0.806	0.702	0.891	< 0.001	0.940

*Medidas promedio de modelo de efectos mixtos por acuerdo absoluto.
CCI: coeficiente de correlación intraclass.

Se construyó un cuestionario para evaluar contenido motor y otro para instrumentalidad, cada cuestionario contenía los 80 estímulos organizados aleatoriamente. Los participantes respondieron ambos cuestionarios calificando cada estímulo siguiendo un enfoque escalar con base en la metodología de San Miguel Abella y González-Nosti²²: escala de siete puntos (1 = menor contenido motor, 7 = mayor contenido motor; 1 = menor instrumentalidad, 7 = mayor instrumentalidad). Los cuestionarios se diseñaron usando la plataforma Google Forms y los datos se almacenaron directamente en la nube de Google.

PROCEDIMIENTO

La invitación fue compartida vía correo electrónico y redes sociales a estudiantes, egresados (y sus colegas) del posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México. Las respuestas se obtuvieron entre el 18 de mayo y el 31 de julio de 2022.

Después de consentir su participación, se envió el *link* con los materiales. Las instrucciones de cada cuestionario se presentan en la tabla suplementaria 1. Durante la tarea no se mostró el verbo correspondiente al estímulo, los participantes únicamente observaban la imagen. Se configuró como obligatorio responder a todos los ítems, por lo que no hubo omisiones.

ANÁLISIS DE DATOS

Para la validez de los cuestionarios se calculó el coeficiente de correlación intraclass (CCI) y el alfa de Cronbach, métodos usados en estudios similares²². A cada estímulo visual se le otorgó el nivel de contenido motor y el nivel de instrumentalidad, calculando el promedio de las respuestas de los cuestionarios.

Para la validez concurrente de la variable de contenido motor se utilizaron como criterio los parámetros de contenido motor en verbos de San Miguel Abella y González-Nosti²². Debido a que en la literatura no se

encontraron parámetros de instrumentalidad en acciones, se usó como criterio la lista de verbos instrumentales/no instrumentales del estudio de Jonkers y Bastiaanse²⁴, se obtuvieron 26 verbos que concordaron con los ítems visuales del presente estudio introducidos como una variable dicotómica. Para ambos casos se calculó una correlación de Spearman debido a que no se cumplió con el supuesto de normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors para contenido motor [$p = 0.002$] y para instrumentalidad [$p < 0.001$]).

Resultados

El CCI para ambos cuestionarios fue mayor de 0.80 ($p < 0.001$), por lo que la fuerza de concordancia entre las respuestas de los observadores fue de buena a muy buena³³. El alfa de Cronbach tuvo valores mayores de 0.94 en ambos cuestionarios, lo que señala una alta consistencia en las observaciones (Tabla 1). Los parámetros de contenido motor e instrumentalidad por estímulo obtenidos a partir de las respuestas de los cuestionarios se presentan en la tabla suplementaria 2.

Con respecto a la validez concurrente, el contenido motor de los estímulos visuales obtuvo una correlación alta con los valores de contenido motor proporcionados por San Miguel Abella y González-Nosti²² ($\rho = 0.787$; $p < 0.001$) y no tuvo correlación con los parámetros de instrumentalidad de Jonkers y Bastiaanse²⁴ ($\rho = -0.237$; $p = 0.244$). La instrumentalidad de los estímulos visuales presentó una correlación moderada ($\rho = 0.667$; $p < 0.001$) con los parámetros de instrumentalidad de Jonkers y Bastiaanse²⁴ y no la tuvo con los parámetros de contenido motor de San Miguel Abella y González-Nosti²² ($\rho = 0.103$; $p = 0.362$).

Fase 2. Diseño del paradigma y propiedades psicométricas

Los objetivos de esta fase fueron:

- Adaptar los estímulos seleccionados de la fase 1 para diseñar un paradigma de denominación de acciones considerando las normas generadas de contenido motor e instrumentalidad y, paralelamente, diseñar un paradigma equivalente de denominación de objetos.
- Posteriormente, presentar las características psicométricas de ambas pruebas con una muestra de adultos mayores normativos.

Método

PARTICIPANTES

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia. Los participantes tuvieron entre 51 y 70 años, con escolaridad mayor a 6 años. Se excluyeron personas con: diagnóstico de algún trastorno de movimiento o enfermedad neurológica; consumo de fármacos neurológicos o psiquiátricos que pudieran afectar la cognición; puntuación de síntomas de depresión moderados a graves en la Escala de Depresión de Hamilton (HDRS)³⁴, cuya versión de 17 ítems en idioma español demostró buenos niveles de consistencia interna ($\alpha = 0.87$) en población mexicana³⁵; y puntuación de riesgo de demencia en la Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA)³⁶, que mostró tener una alta consistencia interna ($\alpha = 0.891$) en población mexicana³⁷, el punto de corte se consideró utilizando el percentil 25 recomendado en el estudio para personas mayores mexicanas³⁸.

La muestra final se integró de 74 personas: 44 mujeres (59.5%) y 30 hombres (40.5%); 31 tuvieron escolaridad de 6 a 12 años (41.9%) y 43 tuvieron escolaridad de 13 a 19 años (58.1%). La mayoría eran habitantes de la ciudad de México y el Estado de México (83.8%).

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de México (Oficio EP/PMDPSIC/0312/2022) y por el Comité de Ética e investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (Protocolo No. 171/22).

MATERIAL

Denominación de acciones

Utilizando las normas desarrolladas en la fase 1, se seleccionaron 40 estímulos organizados ortogonalmente, por su contenido motor y su instrumentalidad (Fig. 1), y se conformaron cuatro dimensiones de 10 estímulos cada una:

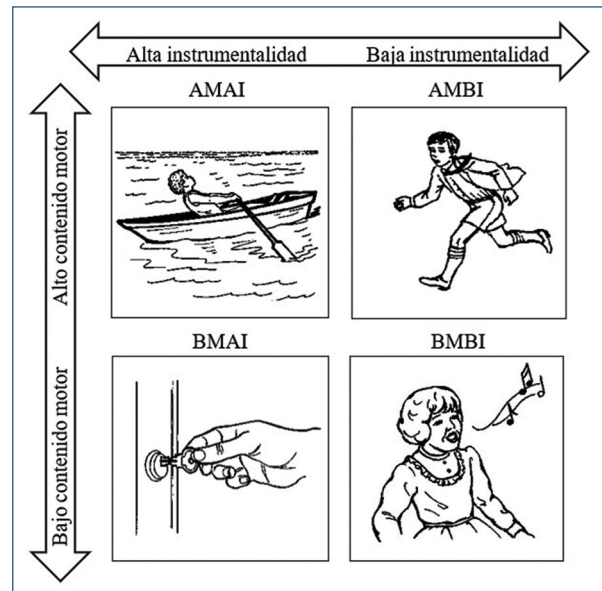


Figura 1. Ejemplos de estímulos organizados ortogonalmente (*figura obtenida de Szekely et al., 2004⁹*). AMAI: alto contenido motor y alta instrumentalidad; AMBI: alto contenido motor y baja instrumentalidad; BMAI: bajo contenido motor y alta instrumentalidad; BMBI: bajo contenido motor y baja instrumentalidad.

1. AMAI = alto contenido motor y alta instrumentalidad
2. AMBI = alto contenido motor y baja instrumentalidad
3. BMAI = bajo contenido motor y alta instrumentalidad
4. BMBI = bajo contenido motor y baja instrumentalidad.

El criterio para pertenecer a los grupos de alto contenido motor o alta instrumentalidad fue tener un valor > 3.5 , mientras que para estar en los grupos de bajo contenido motor o baja instrumentalidad se requirió un valor < 3.5 .

Las cuatro dimensiones se parearon por características de las imágenes⁹, que son nombres alternativos, acuerdo del nombre, tiempo de reacción y complejidad visual, así como características psicolingüísticas, es decir, letras, fonemas, sílabas, frecuencia, vecinos ortográficos y vecinos fonológicos³⁹ y edad de adquisición⁴⁰; para la comparación (Tabla suplementaria 3). Los estímulos seleccionados se imprimieron en tarjetas de 300 x 300 píxeles y las cuatro categorías se organizaron en orden pseudoaleatorio.

Denominación de objetos

Se utilizó la variable Minkowski 3-acción⁴¹, que es un compuesto de cinco dimensiones de acción de las palabras y es la variable que mejor predice el procesamiento léxico-semántico. Por ejemplo, la palabra

«hamburguesa» tiene un valor de 4.9, ya que se asocia fuertemente con la acción de la boca y las manos, mientras que la palabra «balcón» tiene un valor de 2.6, porque tiene una baja correlación con movimientos corporales.

Se eligieron 40 imágenes de objetos del IPNP⁹, el criterio de inclusión fue tener un Minkowski 3-acción < 3, ya que se buscaban estímulos poco asociados a acciones motoras.

Los estímulos de objetos se parearon con los 40 estímulos de acciones por características de las imágenes y psicolingüísticas (Tabla suplementaria 4). Los estímulos seleccionados se imprimieron en tarjetas de 300 x 300 píxeles y se organizaron aleatoriamente.

Fluidez verbal

Como criterios de validez concurrente se utilizó la fluidez semántica (animales) para la denominación de objetos y la fluidez de acciones (verbos) para la denominación de acciones. De la fluidez semántica el criterio fue el número de aciertos. Para la fluidez de acciones se obtuvieron dos criterios por medio de la siguiente clasificación:

- Número de verbos motores. Verbos que indican acciones que implican explícitamente el uso de algún sistema muscular, los cuales incluyen acciones de alguna parte específica del cuerpo (p. ej., morder) o de todo el cuerpo (p. ej., correr).
- Número de verbos no motores. Verbos que no forman parte del primer grupo, se refieren a acciones que no involucran explícitamente el movimiento de alguna parte del cuerpo, los cuales incluyen verbos psicológicos (p. ej., concientizar), verbos de eventos (p. ej., vacacionar) y verbos emocionales (p. ej., sufrir).

Procedimiento

Para el reclutamiento se publicó una convocatoria de participación en redes sociales y con carteles en sitios estratégicos. Una vez que se identificaron a los posibles participantes, se les invitó a contribuir en el estudio, se explicó el procedimiento y se hizo un breve cuestionario para corroborar los criterios de inclusión.

Después de consentir su participación se agendó una cita en alguna de las sedes disponibles: el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez y un consultorio privado de psicología. Las evaluaciones para este estudio formaron parte de una investigación más grande (sobre deterioro cognitivo y

semántica motora), se realizaron en habitaciones con buena iluminación, suficiente silencio, con una duración de 90 minutos y se llevaron a cabo entre el 28 de octubre de 2022 y el 1 de agosto de 2023. Siempre se realizaron primero las pruebas de fluidez y después las de denominación.

Para la denominación de acciones se solicitó al participante que nombrara el verbo mostrado y se invitaba a dar su respuesta en infinitivo en caso que no lo hiciera automáticamente, para la denominación de objetos se pidió que nombrara el objeto presentado. En ambos paradigmas hubo dos estímulos de práctica que permitieron resolver dudas, a continuación se procedía a la prueba. Se audiograbaron las respuestas de cada participante.

Análisis de datos

Se consideró como respuesta correcta cuando se mencionó la palabra exacta al primer intento. Se definió una lista de respuestas alternativas que fueron aquellos sinónimos que fueron mencionadas por al menos el 5% de la muestra (Tabla suplementaria 5); este método se ha utilizado previamente para la validación de respuestas alternativas en tareas de denominación⁴².

Se realizó un análisis descriptivo de las dos escalas (acciones y objetos) y de las cuatro dimensiones de acciones (AMAI, AMBI, BMAI y BMBI). Posteriormente, se utilizó el estadístico de Wilcoxon para comparar la ejecución de acciones y objetos, así como de cada par de las dimensiones de acciones. La validez concurrente para ambos paradigmas se calculó con la correlación de Spearman.

Para valorar el efecto de las variables demográficas, se realizó una regresión lineal múltiple por método de pasos sucesivos utilizando como variable dependiente a los aciertos en cada prueba de denominación, mientras que las variables independientes fueron la edad, escolaridad (continuas) y el sexo (categórica).

Resultados

Cinco estímulos tuvieron un porcentaje de aciertos inferior al 60%: dos imágenes de acciones y tres de objetos. Adicionalmente, dos estímulos presentaron respuestas cruzadas: el 18.9% indicó el verbo «caer» para la imagen «resbalar», mientras que el 6.8% mencionó el verbo «resbalar» en el estímulo «caer». Por este motivo, se decidió descartar dichos estímulos. Para mantener la ortogonalidad del paradigma de acciones, se eliminaron dos estímulos de cada dimensión (ocho

estímulos en total) dando como resultado una escala final con 32 ítems; se aseguró que las cuatro dimensiones de la prueba estuvieran pareadas por características de imagen y psicolingüísticas (Tabla suplementaria 6). Dado que el objetivo de este estudio es que ambos paradigmas sean equivalentes, se eliminaron también ocho estímulos de la prueba de denominación de objetos (incluyendo los tres que obtuvieron un porcentaje de aciertos menor al 60%) y se parearon las dos escalas de 32 ítems por características de imagen y psicolingüísticas (Tabla suplementaria 7). A partir de este punto, los resultados presentados corresponden a las versiones finales de las pruebas de denominación de acciones y objetos con 32 ítems cada una.

Los valores descriptivos de las variables demográficas y de interés se presentan en la [tabla 2](#). El promedio de respuestas correctas fue del 89.5% para la prueba de denominación de acciones y del 91.6% para la denominación de objetos, similar a estudios previos^{42,43}, la proporción de aciertos para cada ítem se presenta en la tabla suplementaria 5. Los aciertos de la denominación de objetos fueron superiores a la prueba de acciones ($p = 0.008$). Además, la puntuación BMAI fue mayor a la BMBI ($p = 0.009$), en el resto de los pares de dimensiones no se encontraron diferencias significativas.

Para la validez concurrente, la prueba de denominación de objetos se correlacionó moderadamente con la fluidez semántica ($\rho = 0.411$; $p < 0.001$), débilmente con los verbos no motores de la fluidez de acciones ($\rho = 0.242$; $p = 0.038$) y no lo hizo con los verbos motores ($\rho = 0.210$; $p = 0.072$), mientras que la prueba de denominación de acciones se asoció moderadamente con los verbos motores de la fluidez de acciones ($\rho = 0.335$; $p = 0.004$), pero no con los verbos no motores ($\rho = 0.195$; $p = 0.096$) y débilmente con la fluidez semántica ($\rho = 0.249$; $p = 0.033$).

El análisis de regresión lineal múltiple mostró que la escolaridad fue un predictor significativo al asociarse positivamente con ambas escalas (acciones y objetos), y también con tres de las cuatro dimensiones de las acciones (AMAI, AMBI y BMBI). La variable sexo participó positivamente en el modelo de la dimensión AMAI (es decir, los hombres tuvieron un mejor rendimiento que las mujeres), mientras que la edad participó negativamente en el modelo de la dimensión BMAI ([Tabla 3](#)). Se realizó una prueba de U de Mann-Whitney para comparar la escolaridad entre hombres y mujeres, pero no se hallaron diferencias significativas ($p = 0.160$), por lo que el efecto del sexo en la dimensión AMAI no puede explicarse por la escolaridad.

Tabla 2. Resultados descriptivos de las variables demográficas y de interés en la muestra con personas mayores

Medición	Media	DE	Rango
Edad	60.1	5.3	51-70
Escolaridad	13.5	3.2	6-19
Sexo, mujer*	44	59.5%	-
MoCA	26.2	2.3	21-30
HDRS	6.3	3.2	0-12
Denominación de acciones (/32)	28.6	2.7	17-32
AMAI (/8)	7.2	1.0	4-8
AMBI (/8)	7.1	1.0	3-8
BMAI (/8)	7.4	0.8	5-8
BMBI (/8)	7.0	1.1	3-8
Denominación de objetos (/32)	29.3	2.6	20-32
Fluidez de acciones	17.6	4.9	5-31
Fluidez motora	11.5	3.6	2-18
Fluidez no motora	6.1	3.8	0-17
Fluidez semántica	20.6	4.9	11-34

*Variable categórica, se muestra la frecuencia y porcentaje.

Escolaridad: años de escolaridad formal; DE: desviación estándar;

MoCA: Evaluación Cognitiva Montreal; HDRS: Escala de Depresión de Hamilton;

AMAI: alto contenido motor y alta instrumentalidad; AMBI: alto contenido motor y

baja instrumentalidad; BMAI: bajo contenido motor y alta instrumentalidad;

BMBI: bajo contenido motor y baja instrumentalidad.

Dado que la escolaridad fue la variable que más consistentemente predijo el rendimiento de las pruebas de denominación, en la [tabla 4](#) se presentan datos descriptivos de las pruebas divididas por grupos de escolaridad: 6 a 12 años y 13 o más años.

Discusión

El objetivo de este trabajo fue adaptar un paradigma de denominación de acciones y de objetos para evaluar el desempeño cognitivo en semántica motora en población mayor mexicana.

Se desarrollaron datos normativos de contenido motor e instrumentalidad para 80 estímulos visuales de acciones, con imágenes del IPNP, los cuales presentaron buenos niveles de consistencia entre jueces, consistencia interna y validez concurrente. Con esa información se diseñó un paradigma de denominación de acciones con cuatro dimensiones ortogonales de contenido motor e instrumentalidad. Adicionalmente, se desarrolló una prueba de denominación de objetos complementaria utilizando sustantivos con baja carga de acción, definida con el Minkowski 3-acción.

Tabla 3. Coeficientes y modelos significativos de las variables usadas en la regresión*

	Coeficientes: β (EE), p	F	R ²	R ² corregida
Denominación de acciones	Escolaridad: 0.398 (0.091); p < 0.001	19.204 [¶]	0.211	0.200
AMAI	Escolaridad: 0.117 (0.032); p = 0.001 Sexo [†] 0.518 (0.206); p = 0.014	11.462 [¶]	0.244	0.223
AMBI	Escolaridad: 0.093 (0.035); p = 0.010	7.092 [§]	0.090	0.077
BMAI	Edad: -0.035 (0.016); p = 0.035	4.627 [‡]	0.060	0.047
BMBI	Escolaridad: 0.139 (0.038); p < 0.001	13.671 [¶]	0.160	0.148
Denominación de objetos	Escolaridad: 0.287 (0.090); p = 0.002	10.218 [§]	0.124	0.112

*Resultados del análisis de regresión múltiple por método de pasos sucesivos.

[†]Mujer = 1, Hombre = 2.[‡]p < 0.05.[§]p < 0.01.[¶]p < 0.001.

EE: error estándar; AMAI: alto contenido motor y alta instrumentalidad; AMBI: alto contenido motor y baja instrumentalidad; BMAI: bajo contenido motor y alta instrumentalidad; BMBI: bajo contenido motor y baja instrumentalidad.

Las versiones finales de ambos paradigmas contaron con 32 estímulos cada uno y mostraron estar correlacionados moderadamente con las respectivas pruebas de fluidez favoreciendo su validez concurrente. Dicho resultado es consistente con la literatura de la semántica motora en la cognición corporizada, sugiriendo que los conceptos de verbos y de objetos están organizados en sistemas semánticos diferenciales, pero con elementos en común^{2,18}.

La escolaridad influyó en el rendimiento de ambas pruebas de denominación, lo que concuerda con paradigmas previamente desarrollados^{11,42,44} y acoge la necesidad de considerar los años de educación durante la evaluación neuropsicológica, actualmente bien fundamentada por la literatura⁴⁵, particularmente en adultos mayores⁴⁶, razón por la cual se proveen datos de rendimiento estratificados por escolaridad.

La muestra total tuvo un mejor rendimiento en los estímulos de alta instrumentalidad. Este hallazgo es coherente con estudios de neuroimagen que señalan que los verbos no instrumentales implican una mayor carga de procesamiento semántico^{24,25}. Específicamente, los hombres denominaron, con mejor precisión que las mujeres, a las acciones de alto contenido motor y alta instrumentalidad (dimensión AMAI). Consistentemente, un estudio previo reportó un mayor conocimiento mecánico de hombres mayores para las acciones instrumentales²¹, sin embargo las discrepancias pueden ser específicas a contextos culturales⁴⁷. Por otra parte, la edad se asoció negativamente con estímulos de mayor nivel de instrumentalidad (BMAI), lo que podría ser un reflejo del deterioro del conocimiento, juicio y uso

Tabla 4. Resultados de los paradigmas de denominación en la muestra de personas mayores segmentada por grupos de escolaridad*

	Escolaridad	
	6 a 12 años (n = 31)	13 o más años (n = 43)
Edad	59.5 (5.3)	60.6 (5.3)
Escolaridad	10.4 (2.0)	15.7 (1.6)
Sexo, mujer [†]	23 (74.1)	21 (48.8)
Denominación de acciones (/32)	27.5 (3.4)	29.4 (1.8)
AMAI (/8)	6.8 (1.2)	7.4 (0.7)
AMBI (/8)	6.8 (1.2)	7.3 (0.7)
BMAI (/8)	7.3 (0.9)	7.4 (0.6)
BMBI (/8)	6.6 (1.3)	7.3 (0.8)
Denominación de objetos (/32)	28.1 (3.0)	30.2 (1.7)

*Los resultados se presentan en medias y desviación estándar.

[†]Variable categórica, se muestra la frecuencia y porcentaje.

Escolaridad: años de escolaridad formal; n: número de participantes por grupo; AMAI: alto contenido motor y alta instrumentalidad; AMBI: alto contenido motor y baja instrumentalidad; BMAI: bajo contenido motor y alta instrumentalidad; BMBI: bajo contenido motor y baja instrumentalidad.

práctico de herramientas durante el envejecimiento, reportado previamente en estudios cognitivos²¹.

Finalmente, es conveniente mencionar algunas limitaciones de este estudio: a) la muestra de mujeres en el grupo de baja escolaridad estuvo sobrerrepresentada (74.1%), lo cual podría influir en las interpretaciones, y b) las distribuciones de las variables de interés no alcanzaron la normalidad, por lo que los estadísticos utilizados fueron no paramétricos, lo cual reduce la generalización de los resultados, por lo que se

requerirá reclutar una muestra de mayor tamaño en futuros estudios.

Conclusiones

A nuestro conocimiento, este es el primer estudio en generar datos normativos de contenido motor e instrumentalidad en estímulos de denominación visual, los cuales serán de utilidad para generar paradigmas de evaluación neuropsicológica en semántica motora.

Por otro lado, esta es la primera propuesta de un paradigma de denominación de acciones que controla el contenido motor y la instrumentalidad de los estímulos, parámetros relevantes para la capacidad de denominación de acciones en pacientes neurológicos^{5,20,24}, lo que representa una estrategia prometedora para identificar poblaciones con compromiso frontoestriatal.

Investigaciones futuras requerirán fortalecer la validación de este paradigma con una muestra de mayor tamaño y con un rango de edad más amplio, por otro lado, se recomienda correlacionar con estudios de neuroimagen en población sana y evaluar a una muestra con diagnóstico neurológico para corroborar la validez clínica.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCyT) por brindar la beca para la realización de estudios del doctorado a L. Leonardo Díaz-García con CVU 755234.

Contribución de los autores

L.L. Díaz-García participó en la conceptualización del estudio, la formulación de la metodología, la obtención, análisis e interpretación de los datos y la redacción del manuscrito. J.C. Flores-Lázaro contribuyó con la supervisión del proyecto, la conceptualización del estudio, la formulación de la metodología, el análisis e interpretación de los datos y la redacción del manuscrito.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/ANC.24000011. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado *online* para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Referencias

1. Barsalou LW. Perceptual symbol systems. *Behav Brain Sci.* 1999;22(4):577-660.
2. Pulvermüller F. How neurons make meaning: Brain mechanisms for embodied and abstract-symbolic semantics. *Trends Cogn Sci.* 2013;17(9):458-70.
3. Trevisan P, Sedeño L, Birba A, Ibáñez A, García AM. A moving story: whole-body motor training selectively improves the appraisal of action meanings in naturalistic narratives. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-10.
4. Zhang Y, Wang K, Yue C, Mo N, Wu D, Wen X, et al. The motor features of action verbs: fMRI evidence using picture naming. *Brain Lang.* 2018;179:22-32.
5. Herrera E, Rodríguez-Ferreiro J, Cuetos F. The effect of motion content in action naming by Parkinson's disease patients. *Cortex.* 2012;48(7):900-4.
6. Reynaud E, Lesourd M, Navarro J, Osiurak F. On the neurocognitive origins of human tool use: A critical review of neuroimaging data. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;64:421-37.
7. Arango-Lasprilla JC, Stevens L, Morlett Paredes A, Ardila A, Rivera D. Profession of neuropsychology in Latin America. *Appl Neuropsychol Adult.* 2016;24(4):318-30.
8. Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S. Boston naming test. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.
9. Szekely A, Jacobsen T, D'Amico S, Devescovi A, Andonova E, Herron D, et al. A new on-line resource for psycholinguistic studies. *J Mem Lang.* 2004;51(2):247-50.
10. Obler L, Albert M. The action naming test (experimental ed.). Boston: VA Medical Center; 1979.
11. Franzen S, van den Berg E, Ayhan Y, Satoer DD, Türkoğlu, Genç Akpulat GE, et al. The Naming Assessment in Multicultural Europe (NAME): development and validation in a multicultural memory clinic. *J Int Neuropsychol Soc.* 2022;29(1):92-104.
12. Smith KM, Ash S, Xie SX, Grossman M. Evaluation of linguistic markers of word-finding difficulty and cognition in parkinson's disease. *J Speech Lang Hear Res.* 2018;61(7):1691-9.

13. Eyigoz E, Mathur S, Santamaria M, Cecchi G, Naylor M. Linguistic markers predict onset of Alzheimer's disease. *EClinicalMedicine*. 2020;28:100583.
14. Azambuja MJ, Radanovic M, Haddad MS, Adda CC, Barbosa ER, Mansur LL. Language impairment in Huntington's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(6):410-5.
15. Silveri MC, Ciccirelli N. The deficit for the word-class "verb" in cortico-basal degeneration: linguistic expression of the movement disorder? *Neuropsychol*. 2007;45(11):2570-9.
16. Cotelli M, Borroni B, Manenti R, Zanetti M, Arévalo A, Cappa SF, et al. Action and object naming in Parkinson's disease without dementia. *Eur J Neurol*. 2007;14(6):632-7.
17. Rodríguez-Ferreiro J, Menéndez M, Ribacoba R, Cuetos F. Action naming is impaired in Parkinson disease patients. *Neuropsychol*. 2009;47(14):3271-4.
18. Vigliocco G, Vinson DP, Druks J, Barber H, Cappa SF. Nouns and verbs in the brain: A review of behavioural, electrophysiological, neuropsychological and imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(3):407-26.
19. Pulvermüller F. Semantic embodiment, disembodiment or misembodiment? In search of meaning in modules and neuron circuits. *Brain Lang*. 2013;127(1):86-103.
20. Bocanegra Y, García AM, Lopera F, Pineda D, Baena A, Ospina P, et al. Unspeakable motion: Selective action-verb impairments in Parkinson's disease patients without mild cognitive impairment. *Brain Lang*. 2017;168:37-46.
21. Lesourd M, Baumard J, Jarry C, Le Gall D, Osiurak F. A cognitive-based model of tool use in normal aging. *Aging Neuropsychol Cog*. 2016;24(4):363-86.
22. San Miguel Abella RA, González-Nosti M. Motor content norms for 4,565 verbs in Spanish. *Behav Res Methods*. 2020;52(2):447-54.
23. Chávez-Oliveros M, Flores-Lázaro JC, Meza HD, Ramírez-Burgos W. Sequential production of motor-action verb subtypes in Parkinson's disease patients. *Dement Neuropsychol*. 2023;17:1-6.
24. Jonkers R, Bastiaanse R. Action naming in anomic aphasic speakers: effects of instrumentality and name relation. *Brain Lang*. 2007;102(3):262-72.
25. Malyutina S, Dragoy O, Ivanova M, Laurinavichyute A, Petrushevsky A, Meindl T, et al. Fishing is not wrestling: neural underpinnings of the verb instrumentality effect. *J Neurolinguistics*. 2016;40:37-54.
26. Herrera E, Cuetos F. Action naming in Parkinson's disease patients on/off dopamine. *Neurosci Lett*. 2012;513(2):219-22.
27. Vandervoort AA. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve*. 2002;25(1):17-25.
28. Owsley C. Vision and aging. *Annu Rev Vis Sci*. 2016;2:255-71.
29. Ramsay CB, Nicholas M, Au R, Obler LK, Albert ML. Verb naming in normal aging. *Appl Neuropsychol*. 1999;6(2):57-67.
30. Mackay AJ, Connor LT, Albert ML, Obler LK. Noun and verb retrieval in healthy aging. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(6):764-70.
31. Goulet P, Ska B, Kahn HJ. Is there a decline in picture naming with advancing age? *J Speech Hear Res*. 1994;37(3):629-44.
32. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453-7.
33. Pita Fernández S, Pértiga Díaz S, Rodríguez Maseda E. La fiabilidad de las mediciones clínicas: El análisis de concordancia para variables numéricas. *Cad Aten Prim*. 2003;10:290-6.
34. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(56):56-62.
35. Torres-Lagunas MA, Vega-Morales EG, Vinalay-Carrillo I, Arenas-Montaño G, Rodríguez-Alonso E. Validación psicométrica de escalas PSS-14, AFA-R, HDRS, CES-D, EV en puérperas mexicanas con y sin preeclampsia. *Enferm Universitaria*. 2015;12(3):122-33.
36. Nasreddine ZS, Phillips NA, Béridian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9.
37. Aguilar-Navarro SG, Mimenza-Alvarado AJ, Palacios-García AA, Samudio-Cruz A, Gutiérrez-Gutiérrez LA, Ávila-Funes JA. Validez y confiabilidad del MoCA (Montreal Cognitive Assessment) para el tamizaje del deterioro cognoscitivo en México. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2018;47(4):237-43.
38. Sánchez-Nieto JM, Mendoza-Núñez VM. Prevalence of probable cognitive impairment in older adults of a Mexican population using MMSE and MoCA. *Gerokomos*. 2021;32(3):168-71.
39. Duchon A, Perea M, Sebastián-Gallés N, Martí A, Carreiras M. EsPal: One-stop shopping for Spanish word properties. *Behav Res Methods*. 2013;45(4):1246-58.
40. Alonso MA, Díez E, Fernández A. Subjective age-of-acquisition norms for 4,640 verbs in Spanish. *Behav Res Methods*. 2016;48(4):1337-42.
41. Lynott D, Connell L, Brysbaert M, Brand J, Carney J. The Lancaster Sensorimotor Norms: multidimensional measures of perceptual and action strength for 40,000 English words. *Behav Res Methods*. 2020;52(3):1271-91.
42. Macoir J, Chagnon A, Hudon C, Lavoie M, Wilson MA. TDQ-30 - A new color picture-naming test for the diagnosis of mild anomia: Validation and normative data in Quebec French adults and elderly. *Arc Clin Neuropsychol*. 2021;36(2):267-80.
43. Pinto-Grau M, O'Connor S, Murphy L, Heverin M, Vajda A, Hardiman O, et al. Development and psychometric evaluation of alternate short forms of the Action Naming Test. *Arch Clin Neuropsychol*. 2021;36(8):1473-84.
44. Yochim BP, Beaudreau SA, Kaci Fairchild J, Yutis MV, Raymond N, Friedman L, et al. Verbal naming test for use with older adults: Development and initial validation. *J Int Neuropsychol Soc*. 2015;21(3):239-48.
45. Ostrosky-Solis F, Lozano Gutiérrez A, Gómez Pérez ME. Cultura, escolaridad y edad en la valoración neuropsicológica. *Rev Mex Psicol*. 2010;27(2):285-91.
46. Ventura Castro L, Rosselli M, Matute E. La escolaridad, más que la edad, afecta el desempeño en la Bateria Neuropsicológica CERAD en población mexicana de 60 años y más. *Rev Neuropsicol Neuropsiq Neurocienc*. 2021;21(3):41-62.
47. Linn MC, Hyde JS. Gender, mathematics and science. *Educ Res*. 1989;18(8):17-9, 22-7.

Lesiones subdurales como factores de riesgo de epilepsia postraumática en pacientes pediátricos

Subdural injuries as risk factors for post-traumatic epilepsy in pediatric patients

Rodrigo Gómez-Rosiles¹, Felipe Chavelas-Ochoa², Adrián E. Hernández-Muñoz^{1*},
Oscar A. Romo-Andrade¹, Sara Jayme-Muñoz-Ledo¹ y Vanessa E. López-Zapata¹

¹Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro; ²Departamento de Neurocirugía Pediátrica, Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer Dr. Felipe Nuñez Lara. Santiago de Querétaro, Qro., México

Resumen

Antecedentes: La epilepsia postraumática (EPT) es una consecuencia común del traumatismo craneoencefálico en la población pediátrica. Los posibles factores de riesgo (FR) incluyen las lesiones en el espacio subdural (LS), como el hematoma subdural (HSD) y el higroma subdural (HSG). **Objetivo:** Identificar los FR más significativamente asociados con la EPT. **Métodos:** De acuerdo con los elementos de la declaración STROBE, se realizó un estudio transversal analítico con 101 pacientes en el Hospital Materno-Infantil de Querétaro, México. Se calcularon odds ratios (OR), odds ratios ajustados (aOR) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). **Resultados:** Se identificó EPT en el 34.9% de los pacientes, asociada con LS (OR: 7.8; IC 95%: 3.2-20.1), maltrato (OR: 5.4; IC 95%: 2.09-14.15) y edad menor a 36 semanas (OR: 3.2; IC 95%: 1.13-8.79). El análisis multivariante identificó las LS (aOR: 5.6; IC 95%: 2.1-14.8) como el FR más fuerte para la EPT. **Conclusión:** Definir los roles del HSD y HSG como FR para la EPT permitirá intervenciones preventivas y terapéuticas específicas, reduciendo así la incidencia de EPT en pediátricos.

Palabras clave: Traumatismo craneoencefálico. Población pediátrica. Lesiones subdurales. Higroma subdural. Hematoma subdural. Factores de riesgo.

Abstract

Background: Post-traumatic epilepsy (PTE) is a common consequence of traumatic brain injury in the pediatric population. Possible risk factors (RFs) include subdural injuries (SI), such as subdural hematoma (SDH) and subdural hygroma. **Objective:** To analyze these RFs and identify those most significantly associated with PTE. **Methods:** According to the elements from the STROBE's Statements, an analytical cross-sectional study was conducted on 101 patients at the Maternal-Pediatric Hospital in Querétaro, Mexico. Odds ratios (OR) adjusted odds ratios (aOR), and 95% confidence intervals (95% CI) were calculated. **Results:** PTE was found in 34.9% of patients, associated with SI (OR 7.8, 95% CI: 3.2-20.1), physical abuse (OR 5.4, 95% CI: 2.09-14.15), and age under 36 weeks (OR 3.2, 95% CI: 1.13-8.79). Multivariate analysis identified SI (aOR 5.6, 95% CI: 2.1-14.8) as the strongest RF for PTE. **Conclusion:** Defining the roles of SDH and SH as RFs for PTE can lead to targeted preventive and therapeutic interventions, ultimately reducing PTE incidence in pediatric patients.

Keywords: Traumatic brain injury. Pediatric population. Subdural injuries. Subdural hygroma. Subdural hematoma. Risk factors.

*Correspondencia:

Adrián E. Hernández-Muñoz

E-mail: adrian.hernandez@uaq.edu.mx

Fecha de recepción: 22-12-2024

Fecha de aceptación: 31-05-2025

DOI: 10.24875/ANC.M25000039

Disponible en línea: 17-10-2025

Arch Neurocién (Mex). 2025;30(3):131-137

www.archivosdeneurociencias.mx

2954-4122 / © 2025 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antecedentes

El traumatismo craneoencefálico (TCE) se define como todo cualquier daño mecánico con compromiso del cuero cabelludo, el cráneo o su contenido; considerado un importante problema de salud pública, el TCE afecta, cada año, a más de 50 millones de personas en todo el mundo, siendo la población pediátrica una de las más afectadas; con un incremento de 50-300 pacientes/100,000 niños durante la última década, se ha convertido en un riesgo para las hospitalizaciones recurrentes¹⁻⁷. La mayor probabilidad de incidencia sobreviene a edades > 36 meses, siendo más frecuente en casos de gravedad moderada y grave según la Escala de Coma de Glasgow^{5,6}.

Una de las consecuencias más graves del TCE es la presencia de epilepsia postraumática (EPT)^{2,8-10}. Se ha informado que algunas de las causas más frecuentes de esta complicación en la población pediátrica son los accidentes, variando en función de la edad. No obstante, aunque la edad del paciente es un factor importante para la sintomatología epiléptica, también es crucial considerar el maltrato físico como posible causa, sobre todo cuando la patología no coincide con el mecanismo causal. En este sentido, se estima que más de la mitad de las complicaciones asociadas al TCE en lactantes se deben a lesiones intencionales, sobre todo en países de Norteamérica⁵.

Asimismo, las lesiones subdurales (LS), como el hígroma subdural (HSD) y el hematoma subdural (HSDu), son entidades clínicas que se observan con frecuencia en casos moderados y graves –pacientes con una Escala de Coma de Glasgow < 12 puntos⁹⁻¹²–. Estas LS, caracterizadas por la acumulación de líquido cefalorraquídeo (en HSD) o sangre (en HSDu) en el espacio subdural, no solo complican el curso clínico de los pacientes pediátricos con TCE, sino que también contribuyen al desarrollo de la sintomatología de la EPT¹². Aunque se ha estudiado la correlación lineal entre ambas patologías y el incremento de la presión intracraneal, la fuerza de asociación entre estas lesiones y la EPT no se ha evaluado con claridad, especialmente mediante modelos logísticos¹³.

Si bien estas lesiones subdurales específicas son frecuentes en niños con TCE, la evidencia que las vincula con un mayor riesgo de EPT medido mediante regresión logística es insuficiente. Por ello, es importante determinar si ambas lesiones, junto con la edad y el maltrato físico, constituyen factores de riesgo (FR) para convulsiones. La razón de este análisis es que los resultados podrían permitir mejorar y desarrollar

estrategias preventivas frente a complicaciones epilépticas y al aumento de la presión intracraneal, que podrían condicionar la muerte del paciente¹⁴.

Objetivos

En este sentido, el objetivo principal del presente manuscrito es analizar la asociación entre los FR previamente descritos para determinar su fuerza de asociación e identificar cuáles están más relacionados con la EPT.

Metodología

Diseño analítico

Para cumplir los objetivos, se realizó un diseño analítico transversal entre el 1 de enero de 2011 y el 30 de mayo de 2024, considerando la declaración STROBE para estudios descriptivos¹⁵. El presente manuscrito formó parte de una investigación más amplia recopilada en una base de datos de la Clínica de Trauma Craneoencefálico Pediátrico, ubicada en el Servicio de Neurocirugía Pediátrica del Hospital Materno-Infantil del Niño y la Mujer en Querétaro (México). La base de datos incluyó un total de 901 pacientes: de ellos, 22 correspondieron a pacientes que fallecieron y 778 no presentaron algún tipo de secuela neurológica. El resto, 101 pacientes, se dividieron en 2 grupos: aquellos con complicaciones neurológicas, incluidas trastornos de la memoria, cambios conductuales, cefalea crónica, formación de quistes leptomenígeos, vértigo, coma, hidrocefalia y afectación de nervios craneales y aquellos con sintomatología de EPT.

Tamaño de la muestra, muestreo y criterios de inclusión

Para obtener la muestra, se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos, considerando a todos los pacientes menores de 18 años con secuelas por TCE, hospitalizados en el servicio de urgencias durante el último año^{16,17}. Además, debían contar con un protocolo de estudio completo que incluyera la historia clínica con antecedentes sociodemográficos, el mecanismo de la lesión y la presencia de secuelas. Por último, se obtuvo una población de 101 pacientes con diagnóstico de ingreso por TCE, de los cuales solo se incluyeron aquellos con presencia o ausencia de EPT.

Se excluyeron tanto a aquellos pacientes sin diagnóstico neurológico como a aquellos fallecidos por TCE (22 pacientes), así como a los que no tenían un

protocolo de estudio completo. Para minimizar el sesgo de desempeño y de selección, todos los pacientes incluidos fueron atendidos por el mismo neurocirujano pediátrico, garantizando uniformidad en los criterios diagnósticos y de seguimiento. Ningún paciente recibió profilaxis anti-convulsiva con fármacos antiepilépticos, de acuerdo con la evidencia clínica.

La EPT quedó determinada por la presencia de un electroencefalograma con actividad epiléptica en menores que presentaron, como mínimo, 2 crisis con un intervalo > 24 horas entre una y otra, sobrevenidas, como mínimo, 7 días después del TCE. Para la identificación de LS, se utilizó la tomografía computarizada (TC) de cráneo como método diagnóstico primario. En la actualidad, la TC tiene una sensibilidad del 95.4% y una especificidad del 50% para la detección de lesiones intracraneales secundarias al TCE¹⁸. No obstante, debido a la similitud en la presentación clínica y en los hallazgos de TC entre el HSDu y el HSD, y para evitar errores de clasificación, se agruparon ambas lesiones en la categoría de LS.

La edad de los pacientes se obtuvo mediante revisión detallada de las historias clínicas. La presencia de maltrato físico infantil se evaluó en aquellos casos en que el mecanismo de lesión no coincidía con el relato de los padres o tutores, así como en quienes presentaban evidencia radiológica de fracturas. Se consideró sospechoso de maltrato todo niño con fracturas en extremidades inferiores diagnosticadas por estudios de imagen y que aún no caminaban¹⁹. El diagnóstico final de maltrato fue establecido por los servicios de pediatría y trabajo social del hospital.

Análisis estadístico

Según el objetivo, la población con complicaciones neurológicas fue dividida en 2 grupos: con y sin EPT. Se obtuvieron medias (\bar{X}) y desviación estándar (DE) de los datos cuantitativos. Después, se aplicaron la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov²⁰ y la de homocedasticidad de Bartlett¹⁷ que permitieron determinar si la muestra tenía distribución normal, por lo que se realizaron análisis paramétricos como la prueba t de Student para la diferencia de medias de las variables cuantitativas^{17,21}.

Para los datos cualitativos, se efectuaron análisis bivariados (tablas 2 x 2) en ambos grupos, con y sin EPT. Mediante análisis de *odds ratio* (OR) y prueba exacta de Fisher cuando había < 5 frecuencias por celda, se obtuvieron intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y se identificaron asociaciones con significancia estadística

($p < 0,05$). Estos análisis se complementaron con la prueba de la χ^2 para las variables cualitativas^{17,22}.

Por último, para determinar los verdaderos FR de la EPT, se realizaron modelos de regresión logística hacia adelante, incluidas todas las variables con $p \leq 0,25$ ¹⁷. Con estos análisis se obtuvieron OR ajustados (ORa) estadísticamente significativos y se efectuó un análisis de porcentaje de cambio para identificar posibles variables de confusión²³. No obstante, para evaluar el ajuste de los modelos logísticos se aplicaron la prueba R^2 de Nagelkerke y la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow^{17,24}. Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS versión 25 para Mac (IBM Corp., Armonk, Nueva York, EE.UU.).

Consideraciones éticas

Este estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Materno-Infantil del Niño y la Mujer de Querétaro, que autorizó la recogida de datos del Servicio de Urgencias Pediátricas. Todas las intervenciones se realizaron de conformidad con la Declaración de Helsinki²⁵. Por la naturaleza del diseño, la investigación se consideró de riesgo mínimo, siguiendo los principios relacionados con riesgos médicos probables (Principios 16.º-22.º), evaluación por Comités de Ética (Principio 23.º) y obtención de consentimiento informado (Principios 25.º-32.º). No se utilizó inteligencia artificial en el desarrollo de este estudio.

Resultados

Se observó un total de 101 pacientes pediátricos con secuelas postraumáticas, 43 de los cuales presentaron EPT (42.57%). La media de edad de los pacientes con epilepsia fue de 7,11 semanas de vida (DE = \pm 53,1) y en los que no tenían este diagnóstico, la media fue de 107,1 semanas (\pm 66,6). Esta diferencia entre grupos fue estadísticamente significativa (Tabla 1).

En el análisis bivariado (Tabla 2), se encontró que la asociación más fuerte para la epilepsia se observó en pacientes con antecedente de LS (OR = 7.8; IC 95%, 3.2-20.1). También se identificaron asociaciones con los antecedentes de maltrato físico (OR = 5.4; IC 95%, 2.09-14.15) y la edad < 36 semanas (OR = 3.2; IC 95%, 1.,13-8.79).

Por último, tras aplicar modelos de regresión logística hacia adelante (Tabla 3), se identificó que no existieron variables de confusión. En el modelo final, se obtuvo una correlación de 0.3 en la prueba R^2 de Nagelkerke y un valor p no significativo en la prueba

Tabla 1. Diferencia de medias con respecto a la edad en pacientes con y sin epilepsia postraumática

Variable	Epilepsia ($\bar{x} \pm DE$)	Sin epilepsia ($\bar{x} \pm DE$)	Diferencia de medias	p*
Edad (semanas)	71.09 (± 53.1)	107.1 (± 66.6)	36.02 (± 61.2)	< 0.01

*p: < 0.05. \bar{x} : promedio; DE: desviación estándar; Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Análisis bivariado para identificar asociaciones con la epilepsia postraumática

Variable	Epilepsia		Sin epilepsia		Total		OR*	IC 95%**	p***
	Nº	%	Nº	%	Nº	%			
Lesiones subdurales									
Presencia	28	65.1	11	19.0	39	38.6	7.8	3.19-20.0	< 0.01
Ausencia	15	34.9	47	81.0	62	61.4	-	-	-
Maltrato físico									
Presencia	20	46.5	8	13.8	28	27.7	5.4	2.09-14.2	< 0.01
Ausencia	23	53.5	50	89.2	73	72.3	-	-	-
Edad									
< 36 meses	13	30.2	7	12.1	20	19.8	3.2	1.13-8.79	0.024
> 36 meses	30	69.8	51	87.9	81	80.2	-	-	-

*OR: odds ratio; **IC: intervalos de confianza 95%; ***p: < 0.05. Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Análisis de regresión logística multivariado para identificar factores de riesgo de epilepsia postraumática

Variable	Epilepsia		Sin epilepsia		OR*	IC 95%**	ORa***	IC 95%	p****
	Nº	%	Nº	%					
Higroma subdural									
Presencia	28	65.1	11	19.0	7.8	3.19-20.0	5.6	2.1-14.8	< 0.01
Ausencia	15	34.9	47	81.0	-	-	-	-	-
Maltrato físico									
Presencia	20	46.5	8	13.8	5.4	2.09-14.15	-	-	-
Ausencia	23	53.5	50	89.2	-	-	-	-	-
Edad (semanas)									
< 36	13	30.2	7	12.1	3.2	1.13-8.79	-	-	-
> 36	30	69.8	51	87.9	-	-	-	-	-

*OR: odds ratio; **IC: intervalos de confianza 95%; *** ORa: odds ratio ajustado; ****p: < 0.05. Fuente: elaboración propia.

de bondad de ajuste, lo cual indicó la existencia de una relación entre baja y moderada entre las variables, así como un buen ajuste del modelo. Aun así, se obtuvo una ORa significativa que permitió determinar que la presencia de LS representa casi 6 veces el riesgo de EPT (ORa = 5.6; IC 95%, 2.1-14.8).

Discusión

Está ampliamente descrito en la literatura médica que el TCE aumenta el riesgo de desarrollar epilepsia; no obstante, se conoce poco acerca de la duración de

este riesgo elevado y de los factores que lo modifican, especialmente en la población pediátrica. En la actualidad, no existe una profilaxis efectiva para la EPT, y los ensayos clínicos con fármacos preventivos no han sido alentadores⁹. En cualquier caso, una mejor comprensión de los factores pronósticos podría contribuir al desarrollo de nuevas estrategias de prevención y tratamiento. En nuestro estudio, se identificó una tasa de EPT del 42.57% similar a la descrita en estudios latinoamericanos^{9,10}.

Asimismo, se observó que los pacientes ≤ 36 meses corrían un mayor riesgo de EPT, lo cual se explica

porque el cerebro de los más pequeños es inmaduro y más excitable, debido a un estado de hiperexcitabilidad relativa, un mayor número de densidades dendríticas y un proceso inicial de mielinización de estructuras corticales y subcorticales, lo cual favorece un mayor equilibrio excitatorio²⁶. Revisiones sistemáticas han concluido que los menores de 36 meses tienen mayor incidencia de crisis epilépticas, lo cual coincide con los resultados obtenidos con el grupo EPT^{27,28}.

Asimismo, el análisis bivariado mostró que el mayor riesgo de EPT se dio en presencia de LS y maltrato físico. La evidencia biomédica indica que la despolarización traumática, las lesiones focales y la isquemia neuronal local subyacen a las crisis^{29,30}. Por otra parte, la epilepsia secundaria a LS está provocada por la acumulación de líquido cefalorraquídeo o sangre y por fibroproliferación³¹, lo cual altera los receptores de glutamato y N-metil-D-aspartato, favorece la apertura de canales de calcio de gran diámetro y aumenta la entrada masiva de calcio y sodio, generando estados recurrentes de despolarización y potenciales de acción hiperexcitables^{1,2,30,32-34}.

Asimismo, en el análisis multivariado, la presencia de LS aumentó más de 5 veces el riesgo de EPT, un resultado mayor al de investigaciones asiáticas, aunque estas trabajaron con muestras más pequeñas³⁵. No obstante, otros estudios con modelos de regresión lineal han hallado una relación, no siempre significativa entre LS y EPT^{13,36}. La causa fisiopatológica podría deberse a la irritación mecánica, la cicatrización y el compromiso vascular cerebral secundario a estas lesiones y a la reducción de las ramas dendríticas neuronales, lo cual interfiere con la captación glial de potasio y favorece la aparición de EPT³².

No obstante, a pesar de los resultados de nuestro estudio, una de las principales limitaciones radica en el diseño de la investigación, ya que no permitió correlacionar los grados de TCE (leve, moderado o grave) con la presencia de EPT, así como tampoco observar los resultados de las intervenciones farmacológicas. Asimismo, debido a esta misma naturaleza metodológica,²⁰ no pudimos realizar ningún tipo de seguimiento prospectivo de los pacientes con sintomatología de EPT así como tampoco identificar si la gravedad de sus síntomas empeoraba en las horas posteriores. Estas afirmaciones son muy importantes para nuestro manuscrito, porque exploran las limitaciones de nuestro proyecto que podrían ser abordadas en investigaciones futuras.

A pesar de estas limitaciones, nuestros resultados confirmaron no solo que el HSDu y el HSD, ambos

dentro de la categoría de lesiones subdurales, son probables factores de riesgo para EPT, sino que también presentaron una estrecha correlación. La importancia de este último punto nos permite proponer que estas lesiones deberían ser identificadas de manera oportuna mediante pruebas de imagen, mediante TC o resonancia magnética, dado que su alta asociación permite una mejor comprensión de las complicaciones neurológicas postraumáticas en la población pediátrica. Lo anterior podría mejorar las intervenciones preventivas y terapéuticas, optimizando así los resultados clínicos, sobre todo, en pacientes pediátricos ingresados en los servicios de urgencias por TCE.

Conclusiones

La EPT es una complicación grave que puede afectar significativamente la calidad de vida y el desarrollo neurológico a largo plazo de niños y adolescentes. La alta incidencia de epilepsia secundaria a trauma subraya la necesidad de un seguimiento neurológico riguroso, especialmente en pacientes con LS. Asimismo, los menores de 36 meses y aquellos con mecanismo de lesión por maltrato físico presentan un riesgo alto.

Aunque estas complicaciones son menos frecuentes, requieren atención y estrategias específicas de manejo para mejorar el pronóstico. La identificación de asociaciones y FR mediante modelado multivariado aporta evidencia significativa para comprender mejor las complicaciones neurológicas postraumáticas pediátricas. Por último, la confirmación del papel que juegan las LS como FR específicos de las EPT podría mejorar las intervenciones preventivas y terapéuticas, optimizando así los resultados clínicos de pacientes pediátricos con TCE.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento al Comité de Investigación y al Comité de Ética del Hospital Materno-Pediátrico del Niño y la Mujer por su inestimable apoyo en la realización de esta investigación.

Contribución de los autores

R. Gómez-Rosiles: realizó la investigación, desarrolló la metodología, gestionó el proyecto, hizo contribuciones sustanciales a la idea o diseño del trabajo, participó en la adquisición, análisis e interpretación de los datos, redactó el trabajo y lo revisó críticamente con

aportaciones intelectuales importantes, aprobó la versión que será publicada y acepta responsabilizarse de todos los aspectos del trabajo para garantizar que las cuestiones relacionadas con la exactitud o la integridad de cualquier parte del mismo se investiguen y resuelvan adecuadamente. F. Chavelas-Ochoa: contribuyó a la idea del estudio, desarrolló la base de datos, realizó análisis estadísticos formales, trabajó en el desarrollo del *software*, hizo contribuciones sustanciales a la concepción y diseño del trabajo, participó en la adquisición, análisis e interpretación de datos, redactó el trabajo y lo revisó críticamente con aportaciones intelectuales importantes, aprobó la versión que será publicada y acepta responsabilizarse de todos los aspectos del trabajo para garantizar que las cuestiones relacionadas con la exactitud y la integridad de cualquier parte del mismo se investiguen y resuelvan adecuadamente. A.E. Hernández-Muñoz: validó los resultados, visualizó los datos y realizó análisis estadísticos formales. Hizo contribuciones sustanciales a la concepción y diseño del trabajo, participó en la adquisición, análisis e interpretación de datos, redactó el trabajo y lo revisó críticamente con aportaciones intelectuales importantes, aprobó la versión que será publicada y se hizo responsable de todos los aspectos del trabajo para garantizar que las cuestiones relacionadas con la exactitud o integridad de cualquier parte del mismo se investiguen y resuelvan adecuadamente. O.A. Romo-Andrade: hizo contribuciones sustanciales a la idea y diseño del trabajo, participó en la adquisición, análisis e interpretación de datos, redactó el trabajo y lo revisó críticamente con aportaciones intelectuales importantes, aprobó la versión para su publicación y se hizo responsable de todos los aspectos del trabajo para garantizar que las cuestiones asociadas a la exactitud e integridad de cualquier parte del mismo se investiguen y resuelvan adecuadamente. S. Jayme-Muñoz-Ledo: hizo contribuciones sustanciales a la idea y diseño del trabajo, participó en la adquisición, análisis e interpretación de datos, redactó el trabajo y lo revisó críticamente con aportaciones intelectuales importantes, aprobó la versión para su publicación y se hizo responsable de todos los aspectos del trabajo para garantizar que las cuestiones relacionadas con la exactitud y la integridad de cualquier parte del mismo se investiguen y resuelvan adecuadamente. V.E. López-Zapata: realizó la depuración de datos. Hizo contribuciones sustanciales a la concepción y diseño del trabajo, participó en la adquisición, análisis e interpretación de datos, redactó el trabajo y lo revisó críticamente con aportaciones intelectuales importantes, aprobó la versión

para su publicación se hizo responsable de todos los aspectos del trabajo para garantizar que las cuestiones relacionadas con la exactitud y la integridad de cualquier parte de este se investiguen y resuelvan adecuadamente.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación del sector público, privado o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales para esta investigación.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores obtuvieron la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se siguieron las directrices pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. González M. Traumatismo craneal. *Protoc Diagn Pediatr*. 2020;1:233-45.
2. Silvia N, García Ruano A. Traumatismo craneoencefálicos. *Pediatr Integral*. 2014;18:207-18.
3. Chavelas-Ochoa F, Méndez-Leyva A, Gleason-Domínguez AC, Bolaños-Fernández M. Estado actual del traumatismo craneoencefálico en niños en el estado de Querétaro. *Salud Pública Mex*. 2022;64:450-1.
4. Fernández A, Calleja Pérez B, García Asensio JA. Traumatismo craneoencefálico en la infancia. *Med Integr*. 2021;37:337-45.
5. Kuitunen I, Ponkilainen VT, Iverson GL, Isokuortti H, Luoto TM, Mattila VM. Incidencia creciente de lesión cerebral traumática leve pediátrica en Finlandia: Un estudio de registro a nivel nacional de 1998 a 2018. *Injury*. 2023;54:540-6.
6. Yue JK, Krishnan N, Andrews JP, Semonche AM, Deng H, Aabedi AA, et al. Update on pediatric mild traumatic brain injury in rural and underserved regions: a global perspective. *J Clin Med*. 2023;12:3309.
7. Majdan M, Melichova J, Plancikova D, Sivco P, Maas AI, Feigin VL, et al. Burden of traumatic brain injuries in children and adolescents in Europe: hospital discharges, deaths and years of life lost. *Children (Basel)*. 2022;9:105.
8. Bejarano LB, Ramírez D, Ramírez MM. Traumatismo craneoencefálico en niños: relación entre los hallazgos tomográficos y el pronóstico. *Rev Esp Med Quirúrg*. 2008;13:60-8.
9. Amagada S, Cerda M, Abara S, Muñoz G, Torres R, Corrales R. Traumatismo encéfalo craneano en niños. *Rev Chil Pediatr*. 1995;66:196-9.
10. Thenier-Villa JL, González-Vargas PM, Zaragoza AR, Alonso CC. Hidrocefalia postraumática e higromas subdurales en pacientes con traumatismo craneoencefálico moderado y severo: diferencias entre hemisferectomía descompresiva. *Neurol Arg*. 2018;10:202-9.

11. Meza OM, Maya DK. Traumatismo craneoencefálico grave en pediatría. *An Med (Mex)*. 2016;61:261-70.
12. Ortiz-Prado E, Silvia-Pastor F. Higroma subdural post-traumático: reporte y seguimiento de un caso clínico. *Rev Cient Fed Med Ecuat*. 2007;2:43-52.
13. Causer E, Birchall I, Simchovich G, Pascoal E. Postpartum seizure as a complication of dural puncture and intracranial hypotension. *CMAJ*. 2023;195:E905-8.
14. Kasim AK, Almamoun MM, Kenawy K. Manejo del higroma subdural en lactantes y niños. *Rev Med Int Al-Azhar*. 2022;3:136-44.
15. STROBE. STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology. Disponible en: <https://www.strobe-statement.org> [Último acceso: 30 de marzo de 2025].
16. Keret A, Bennett-Back O, Rosenthal G, Gilboa T, Shweiki M, Shoshan Y, et al. Posttraumatic epilepsy: long-term follow-up of children with mild traumatic brain injury. *J Neurosurg Pediatr*. 2017;20:64-70.
17. Celis De Jesús A, Martagón VL. Bioestadística. México: El Manual Moderno; 2014.
18. Segura JA. Comparación de la Regla Canadiense con los Criterios de New Orleans Para la Justificación de Una TAC de Cráneo en el Traumatismo Craneoencefálico Leve en el Paciente Adulto Ingresado en el Servicio de Urgencias del HGZ # 1 San Luis Potosí [Tesis de especialidad médica, Universidad Autónoma de San Luis Potosí]. San Luis Potosí, México. Universidad Autónoma de San Luis Potosí; 2021. Disponible en: <https://repositorioinstitucional.uaslp.mx/xmlui/bitstream/handle/i/7718/tesise.fm.2021.comparaci%C3%B3n.segura.pdf?sequence=1&isallowed=y>
19. American College of Surgeons, Committee on Trauma. Trauma pediátrico. En: American College of Surgeons, Committee on Trauma, editors. *ATLS: Advanced Trauma Life Support*. 10th ed. Chicago: American College of Surgeons, Committee on Trauma; 2018. p. 207-8.
20. Hernández-Muñoz AE, Martínez-Mosso SN, Ugalde-Barrón S, Mendoza-Fonseca MP, Aguilar-Ramos LM, Álvarez-Alvarado J, et al. Guía para la elaboración del apartado metodológico de protocolos de investigación clínicos, biomédicos y epidemiológicos. *Digit Cien @ UAQRO*. 2025;18:81-98.
21. Pagano M, Gauvreau K, Mattie H. Principles of Biostatistics. Londres: Chapman and Hall; 2022.
22. Hussain U, Khattak F. Concept and interpretation of confidence interval: how to overcome limitations of P-value. *J Saidu Med Coll*. 2024;14:66-7.
23. Acosta LA, Uribe JS. Evaluación de la presencia de confusión en algunos miembros de la familia exponencial. *Rev Cien Desarr*. 2015;6:99-112.
24. Ozili P. The acceptable R-square in empirical modelling for social science research. En: *Social Research Methodology and Publishing Results: A Guide to Non-native English Speakers*. Londres: IGI Global; 2023. p. 134-143.
25. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects; 2013. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects>
26. Solari BF. Crisis epilépticas en la población infantil. *Rev Med Clín Las Cond*. 2011;22:647-54.
27. Tsou AY, Kessler SK, Wu M, Abend NS, Massey SL, Treadwell JR. Surgical treatments for epilepsies in children aged 1-36 months: a systematic review. *Neurology*. 2023;100:E4-13.
28. Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Vestergaard M. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *Lancet*. 2009;373:1105-10.
29. Sell F. Epilepsia Post-Traumática, Reseñas en Pediatría. 2^a part. *Pediatr Rev*. 1980;1:80-2.
30. Bautista C. Alteraciones de la función cerebral. En: Norris TL., editors. *Porth Fisiopatología: Alteraciones de la Salud*. Conceptos Básicos. Ciudad Condal, España: Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 489-505.
31. Yoon SY, Choi YJ, Park SH, Hwang JH, Hwang SK. Traumatic brain injury in children under age 24 months: analysis of demographic data, risk factors, and outcomes of post-traumatic seizure. *J Korean Neurosurg Soc*. 2017;60:584-90.
32. Chele-Toala JA, Sánchez JS, Gómez JE, Villavicencio MÁ. Trauma craneoencefálico (TCE) en pediatría. *Polo Conoc*. 2021;6:631-44.
33. Morales W, Plata J, Plata S, Macías CA, Cárdenas GY, Nocua AL, et al. Trauma craneoencefálico en pediatría: la importancia del abordaje y categorización del paciente pediátrico en el servicio de urgencias. *Pediatría*. 2019;52:85-93.
34. Ríos AC, Casado-Flores J, Porto R, Jiménez AB, Jiménez R, Serrano A. Maltrato infantil grave en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:64-7.
35. Hussam H, Mohammed A, Tobias R, Rastislav P, Benedikt K, Hasan Z, et al. Convulsiones después del tratamiento quirúrgico del hematoma subdural crónico: factores asociados y efectos sobre el resultado. *Front Neurol*. 2022;13:977329.
36. Lee SG, Whang K, Cho SM, Jang YG, Kim J, Choi J. Factors associated with subdural hygroma following mild traumatic brain injury. *Korean J Neurotrauma*. 2022;18:230-7.

Enfoque del paciente con alucinaciones visuales: una síntesis de la literatura

Approach to the patient with visual hallucinations: a synthesis of the literature

Carmela Fawcett-Martínez^{1,2}, Carlos A. Guzmán-Serrano^{3*} , Nayeh Arana¹, Andrés F. Cárdenas^{1,2},
Juliana Coral-Casas^{1,2} y Daniel Nariño^{1,2,3,4}

¹Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá; ²Servicio de Neurología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá; ³Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana Cali, Cali, Valle del Cauca; ⁴Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá. Colombia

Resumen

Las alucinaciones visuales se definen como percepciones que ocurren en ausencia de estímulos externos. Se pueden clasificar en simples, como formas geométricas o destellos de luz, y complejas, que incluyen representaciones de personas, objetos o animales. Estas experiencias están relacionadas con diversas condiciones médicas, como enfermedades neurodegenerativas (demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer), migrañas con aura, epilepsia y el síndrome de Alicia en el País de las maravillas, así como con trastornos psiquiátricos, uso de sustancias psicoactivas y afecciones oftalmológicas, como la degeneración macular, entre otras. Esta revisión tiene como objetivo compilar las principales características de las alucinaciones visuales de acuerdo con las afecciones previamente mencionadas con el propósito de optimizar el abordaje diagnóstico y terapéutico, ajustándose a las estrategias necesarias y a las particularidades de cada paciente.

Palabras clave: Alucinaciones visuales. Neurodegeneración. Diagnóstico diferencial. Abordaje clínico.

Abstract

Visual hallucinations are defined as perceptions that occur in the absence of external stimuli, which can be classified as simple, such as geometric shapes or flashes of light, and complex, including representations of people, objects, or animals. These experiences are associated with various medical conditions, such as neurodegenerative diseases (Lewy body dementia, Parkinson's disease, Alzheimer's disease), migraines with aura, epilepsy, and Alice in Wonderland syndrome, as well as psychiatric disorders, the use of psychoactive substances, and ophthalmological pathologies like macular degeneration, among others. This review aims to compile the main characteristics of visual hallucinations according to the aforementioned pathologies to optimize diagnostic and therapeutic approaches, adjusting to necessary strategies and the particularities of each patient.

Keywords: Visual hallucinations. Neurodegeneration. Differential diagnosis. Clinical approach.

*Correspondencia:

Carlos A. Guzmán-Serrano
E-mail: carlosgs@javerianacali.edu.co

Fecha de recepción: 11-12-2024
Fecha de aceptación: 23-05-2025
DOI: 10.24875/ANC.24000025

Disponible en línea: 06-08-2025
Arch Neurocién (Mex). 2025;30(3):138-148
www.archivosdeneurociencias.mx

2954-4122 / © 2025 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las alucinaciones corresponden a la presencia de percepciones en ausencia de estímulos externos correspondientes; las alucinaciones visuales y las auditivas son las más frecuentes¹. Estas experiencias son aisladas en hasta el 50% de la población, mientras que en un rango del 2 al 10% de la población pudieran experimentarse a diario^{1,2}. Aunque se han propuesto distintos modelos hipotéticos para explicar el mecanismo de las alucinaciones visuales, aún no se ha establecido un proceso fisiológico preciso que justifique su presentación^{2,3}. Esto ha conducido a clasificar las causas en tres categorías principales: desequilibrios entre las señales aferentes y eferentes de la percepción visual, desaferentación crónica en enfermedades degenerativas que provoca hiperexcitabilidad cortical y atribución incorrecta de imágenes internas^{2,3}.

Las alucinaciones visuales pueden ser simples o complejas. Las alucinaciones simples son aquellas constituidas por puntos, luces, líneas y otras construcciones sin formas específicas⁴. Por otro lado, las alucinaciones visuales complejas son más estructuradas y pueden involucrar cambios en la percepción, caras, personas, animales u objetos, entre otros⁴. Es importante mencionar que las alucinaciones visuales simples se observan con mayor frecuencia en enfermedades del ojo, mientras que las complejas se detallan más comúnmente en las enfermedades neurodegenerativas^{4,5}.

Objetivo

El presente artículo tiene como propósito presentar una revisión narrativa sobre la semiología de las alucinaciones visuales en el contexto de diversas afecciones neurológicas.

Método

Se realizó una búsqueda general de la literatura en las bases de datos PubMed y Google Scholar, en donde se recolectó la información que se considerara valiosa por parte del equipo investigador al momento de entender la semiología de las alucinaciones visuales en la migraña con aura, crisis epiléptica, alucinosis peduncular (AP), narcolepsia, síndrome de Alicia en el País de las maravillas (AIWS, por sus siglas en inglés), demencia por cuerpos de Lewy (DCL), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Alzheimer, uso o abstinencia de alcohol y drogas, afecciones de la retina, síndrome de Charles Bonnet y encefalopatía posterior

reversible. Con la información recolectada se elaboró el presente manuscrito.

Migraña con aura

De acuerdo con la Clasificación internacional de las cefaleas (ICHD), las migrañas se pueden clasificar según si hay o no un aura asociada, y se puede considerar un caso probable o definitivo según los criterios establecidos por la ICHD-3 que se cumplan^{6,7}. Así también, las auras se pueden distinguir entre típicas y atípicas según los síntomas que presenten. Las auras típicas son una enfermedad prevalente que afecta aproximadamente al 8% de la población general. Los síntomas visuales son los más comunes, se presentan en hasta el 99% de los casos⁸.

Los síntomas visuales en la migraña con aura son muy variables, en algunos casos se presentan como un único episodio y en otros de forma habitual con cada episodio de migraña⁹. Pueden clasificarse como negativos o positivos, y como simples o complejos, se caracterizan por ser de inicio gradual y tener progresión con el tiempo¹⁰. Asimismo, pueden presentarse antes, durante o después del cuadro de cefalea, e incluso se ha descrito últimamente una nueva variante en donde los síntomas no se asocian a los episodios de cefalea^{9,11}. Los mecanismos fisiopatológicos aún no se han descrito con exactitud, pero se presume que corresponden a un fenómeno de depresión cortical propagada debido a alteraciones en la actividad neuronal, a un fenómeno de oligoemia propagada en donde se presenta una alteración en la circulación cerebral, o asociado a alteraciones en los neurotransmisores, entre otras^{9,12}.

En el contexto de un aura típica de migraña, los fenómenos visuales elementales se manifiestan gradualmente en aproximadamente 4 minutos, con una duración de 15 a 20 minutos, y una duración máxima observada de 60 minutos^{7,10}. Estas consisten principalmente en patrones sin color o en blanco y negro, típicamente en formas lineales o zigzag acromáticas, que comienzan en el campo visual central y avanzan hacia la periferia, aunque se informa que hasta el 40% incluye auras coloridas¹⁰. La presencia de visión borrosa, escotoma centelleante, visión en túnel, discromatopsias o acromatopsias, y palinopsias son otras de las formas más comunes^{10,13}.

Sin embargo, existe un desafío al abordar el componente visual de la migraña con aura debido a la notable heterogeneidad en la definición de conceptos y la

clasificación de los síntomas visuales⁸. Esta falta de consenso dificulta la realización de revisiones sistemáticas que busquen consolidar la información disponible según categorías utilizadas en la práctica clínica. Viana et al. llevaron a cabo la única revisión sistemática dentro de nuestro conocimiento, en donde analizaron 14 estudios, incluyendo tres prospectivos, y concluyeron lo previamente mencionado. Como respuesta a esta falta de uniformidad, los autores propusieron un listado de 25 definiciones que esperan que se utilicen para reducir la heterogeneidad en futuras investigaciones⁸.

Crisis epilépticas

Las crisis epilépticas representan manifestaciones clínicas de una actividad eléctrica cerebral anormal. Esto puede conducir a que el paciente experimente alucinaciones visuales simples y también alucinaciones complejas^{14,15}.

Las alucinaciones visuales simples generalmente son repetitivas y de variada coloración, con frecuencia aparecen en el campo visual temporal^{14,15}. Suelen provenir de una actividad irregular en la corteza visual primaria, en la cual se procesa la información visual fundamental, como la luz y las formas¹⁵. Estas pueden presentarse en distintos tamaños y cantidades, desplazándose horizontalmente hacia el lado contralateral¹⁰. Entre estas manifestaciones se incluyen destellos luminosos (percepción de flashes rápidos de luz blanca o de colores, similares al destello de una cámara), patrones geométricos (círculos, zigzags o líneas) y fosfenos (luces sin una fuente externa)^{10,14}. En la mayoría de los casos, los pacientes permanecen conscientes y atentos, y los episodios son de corta duración^{15,16}.

Por otro lado, las alucinaciones visuales complejas surgen cuando la actividad epiléptica se extiende más allá del lóbulo occipital, afectando con frecuencia los lóbulos temporal y parietal, así como las áreas de asociación occipital, las cuales participan en el procesamiento visual avanzado^{16,17}. Estas manifestaciones incluyen la visualización de figuras humanas o animales que parecen moverse o interactuar con el paciente, escenas detalladas como paisajes o interiores de habitaciones, y la percepción de objetos que flotan o se desplazan dentro del campo visual^{16,17}. También pueden presentarse metamorfopsias, caracterizadas por distorsiones en la percepción del espacio y la forma de los objetos¹⁷, así como macropsias y micropsias, en las que los objetos se perciben anormalmente grandes o pequeños, respectivamente, debido a disfunciones en

el giro temporal inferior y sus conexiones con la corteza occipital^{10,16}. A diferencia de las alucinaciones simples, estas suelen ser de mayor duración y pueden estar acompañadas de alteraciones del estado de consciencia y confusión, aunque el paciente conserve el estado de alerta¹⁷.

El diagnóstico diferencial de estos fenómenos debe incluir la migraña con aura en el caso de las alucinaciones elementales y las afecciones psiquiátricas en las alucinaciones complejas. Para su evaluación, el electroencefalograma resulta fundamental, ya que permite detectar actividad eléctrica anormal en la corteza occipital, mientras que la resonancia magnética es una herramienta clave para identificar anomalías estructurales asociadas^{14,18,19}.

Alucinosis peduncular

La AP es una condición poco frecuente caracterizada por la aparición de alucinaciones visuales vívidas, predominantemente de animales y personas, que el paciente reconoce como no reales^{20,21}. Si bien lo poco que se conoce de esta afección proviene de reportes de caso, es posible que las alucinaciones se acompañen de experiencias auditivas, táctiles o mixtas, generalmente de corta duración²². Son similares a las alucinaciones hipnagógicas presentes en la narcolepsia, por lo que también se ha propuesto la existencia de una red neuronal talamocortical que se relacione con las fases del sueño, tal como lo planteó Lhermitte con su correlación anatomo-patológica²⁰⁻²². Los pacientes no presentan pensamiento delirante, lo que también favorece su distinción de una psicosis²². Además de las alucinaciones, los pacientes suelen experimentar síntomas como náuseas, vómitos, síntomas motores, somnolencia y anormalidades en los movimientos oculares. Estos últimos son especialmente útiles para localizar las lesiones en el tallo cerebral²³.

El primer caso de AP fue reportado por Jean Lhermitte en 1922, quien sugirió que estos síntomas podrían surgir a partir de lesiones en la porción superior del tallo cerebral, afectando las vías visuales²¹. En la actualidad se reconoce que las lesiones que originan la AP pueden ubicarse en el tálamo, sustancia negra, el mesencéfalo y otras áreas del tronco cerebral, las lesiones de origen isquémico son las más comunes^{20,22,23}. Aun así, existen reportes de casos en donde se asocia a eventos tumorales^{24,25}, metastásicos²⁶, hemorrágicos²⁷ e incluso al síndrome de disfunción autonómica en enfermedad por anticuerpos anti-acuaporina-4²⁸.

Narcolepsia

La narcolepsia corresponde a un desorden crónico caracterizado por somnolencia diurna excesiva que afecta aproximadamente a 1:3,300 a 1:5,000 personas²⁹. Existen dos subtipos según si hay cataplejía y/o deficiencia de hipocretina (narcolepsia tipo 1 [NT1]) o si por el contrario no hay ninguna de estas (narcolepsia tipo 2 [NT2])^{29,30}. Las alucinaciones diurnas vinculadas al sueño se observan en un rango del 45 al 87% en pacientes con NT1 y en un 28% en pacientes con NT2^{29,30}. Las alucinaciones características en esta enfermedad se denominan hipnagógicas o hipnopómpicas, según si se presentan al inicio del sueño o al despertar, respectivamente, aunque también se han reportado durante el sueño o durante siestas cortas del día^{29,31}. Estas se caracterizan por ocurrir sin que la persona sea consciente de lo que sucede, pueden llegar a infundir temor en los pacientes y en algunos escenarios es posible que se haga un diagnóstico errado de esquizofrenia^{30,31}. Otros síntomas asociados incluyen la presencia de parálisis del sueño, parasomnias, disminución del rendimiento cognitivo y dificultades en la atención y en la toma de decisiones, entre otros³⁰.

Si bien las alucinaciones visuales son las más comunes en la narcolepsia, en un 15% simples y en un 38% complejas, hasta en un 85% de los casos las alucinaciones involucran los otros sentidos^{29,30}. Es fundamental destacar que las alucinaciones suelen manifestarse con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, sin la presencia de pensamiento delirante, a diferencia de lo observado en las alucinaciones asociadas con la EP^{32,33}.

Síndrome de Alicia en el País de las maravillas

El AIWS, también conocido como síndrome de Todd, es una afección poco frecuente caracterizada por episodios de percepción anómala de partes del cuerpo o de objetos, en su tamaño, masa o forma³⁴⁻³⁶. Consigo, pueden acompañarse alucinaciones auditivas, táctiles, mixtas y alteraciones en la percepción del tiempo y el espacio³⁵. El síndrome fue descrito por primera vez en 1952 por Lippman y su nombre fue oficialmente otorgado en 1955 por Todd^{34,35}. Lo anterior en honor al libro infantil de Lewis Carrol con el mismo nombre, en donde la protagonista presentaba eventos sugestivos de micropsias, macropsias, telopsias, pelopsias y alucinaciones o ilusiones de expansión, reducción o distorsión del cuerpo.

Ahora bien, acorde con los estudios de Lanska y Lanska en el 2013, es posible categorizar a los pacientes con este síndrome en tres grupos grandes según los trastornos perceptuales que presenten: tipo A, trastornos perceptuales somestésicos; tipo B, trastornos visuales, y tipo C, ambos tipos de trastornos³⁷. De este estudio se concluyó que los más frecuentes eran los visuales, seguidos de los mixtos y por último los exclusivamente somestésicos. Dentro de las causas asociadas se encuentran los procesos infecciosos (varicela, H1N1, influenza, coxsackievirus B1, virus de Epstein-Barr, etc.), encefalopatías tóxicas, depresión mayor, epilepsia, medicamentos (topiramato, metilfenidato, etc.) y eventos isquémicos, entre otros³⁷⁻³⁹. Aunque se ha descrito que la migraña pudiera ser la principal causa. Lo anterior también concuerda con los hallazgos iniciales de Todd y Lippman, en donde la gran mayoría de sus pacientes presentaban antecedentes de migraña, y se cree, aunque con evidencia escasa, que es posible que el escritor Lewis Carrol también haya padecido de migraña³⁵.

Si bien es poco lo que se conoce respecto a los mecanismos de esta enfermedad, se ha propuesto la presencia de una disfunción de la corteza temporo-occipital o parieto-occipital como explicación de esta³⁴. En un estudio de 30 casos de AIWS asociados a lesiones cerebrales, en seis de ellos se pudo identificar ubicación compartida específica en el lóbulo occipital derecho⁴⁰. Las principales áreas implicadas eran las cortezas visuales extraestriadas y en tractos de materia blanca, incluyendo el fascículo occipital ventral, el tracto óptico y el fascículo fronto-occipital inferior, principalmente en los pacientes tipo B⁴⁰. Por otra parte, los pacientes tipo A y C presentaban localizaciones topográficas más difusas, afectando áreas como el tálamo, la ínsula, el lóbulo frontal y la corteza hipocampal/parahipocampal⁴⁰.

Demencia por cuerpos de Lewy

En la DCL se reconocen cuatro síntomas cardinales: la demencia, el parkinsonismo, las alucinaciones visuales y la fluctuación de los síntomas⁴¹. Las alucinaciones visuales son recurrentes, prominentes y vívidas, mostrando figuras bien formadas y detalladas, y suelen manifestarse temprano en la enfermedad^{41,42}. Es de resaltar que el espectro de trastornos de la percepción que pueden presentar los pacientes con DCL es bastante heterogéneo. En este contexto, los pacientes pueden informar sobre fenómenos leves, como ilusiones, alucinaciones de presencia (sensación de la proximidad

de una persona o entidad sin evidencia física) y alucinaciones de paso (sensación de que algo o alguien está atravesando o moviéndose a través del cuerpo o la mente), así como fenómenos más complejos, como la visualización de insectos, personas, objetos inanimados, animales, figuras animadas y personas en miniatura⁴³.

Los mecanismos subyacentes en la DCL que conducen hacia la aparición de las alucinaciones aún no se conocen a ciencia cierta. Existen hipótesis varias que apuntan hacia el daño producto de la inflamación por el acúmulo de los cuerpos de Lewy en determinadas partes del cerebro, afectando distintas vías neuronales, así como también existe evidencia que favorece la creencia de una disfunción de neurotransmisores, en particular la acetilcolina, en las vías visuales y atencionales^{41,44}. Dentro de otros modelos usados para explicar la aparición de estos síntomas se encuentran las alteraciones en la conexión entre la corteza prefrontal y la corteza temporal inferior, alteraciones en las conexiones de la corteza occipital y la atrofia de la sustancia gris, lo cual pudiera complementarse a un hipometabolismo de la corteza occipital y temporal, a la hiporreactividad de la corteza visual, y/o a alteraciones en la liberación de ácido gamma-aminobutírico, entre otros mecanismos⁴⁴. La afección del tallo cerebral también se encuentra descrita como parte del proceso de la ruta fisiopatológica de esta enfermedad en etapas tardías, en donde a medida que progresa comienzan a ser más frecuentes las alucinaciones visuales complejas⁴³.

Cabe resaltar que se ha descrito que existe correlación entre la frecuencia y tipo de las alucinaciones visuales con el grado de compromiso en la función visuoperceptual, reconocimiento visual, atención visual, atención que tenga el paciente, y en algunos estudios se ha descrito la función ejecutiva⁴³. En un estudio realizado en 2021 por Rosenblum et al. se buscó entender si las pruebas cognitivas básicas pueden identificar a los pacientes con alucinaciones visuales y DCL⁴⁵. Se observó que presentar dificultades en el dibujo y la organización visual, pero no en la capacidad de copia, fue suficiente para identificar pacientes con riesgo de presentar alucinaciones⁴⁵.

Enfermedad de Parkinson

La aparición de alucinaciones visuales en los pacientes con EP puede ocurrir tanto en pacientes con demencia como en pacientes sin demencia; las alucinaciones visuales son las más comunes^{42,46}. Tiene una prevalencia del 22-38% y de hasta el 60% en los seguimientos a largo plazo de los pacientes con EP⁴⁷. Tal y como se

ha mencionado en otros apartados, las más frecuentes son las alucinaciones de presencia o de paso, que típicamente aparecen sin provocación alguna, en espacios poco iluminados, mientras el paciente está alerta y con los ojos abiertos^{42,46}. Generalmente las alucinaciones comienzan siendo menores, como sentir una presencia, alucinación de pasaje o ilusiones, y conforme progresa la enfermedad se tornan más complejas, viendo animales, personas u otras figuras desconocidas que pueden conducir a tendencias paranoides⁴⁸. Debido a que es una condición que puede tornarse crónica, puede evolucionar hacia un estado delirante⁴⁶. Es posible que el paciente reconozca que las imágenes no son reales, particularmente en casos donde la demencia no está asociada^{46,48}.

Las vías implicadas en la formación de las alucinaciones visuales se comparten con las rutas propuestas para la DCL, en donde se presentan alteraciones en las vías visuales occipito-temporales, ventrales y córtico-tálamo-corticales, en la funcionalidad parieto-occipital y prefrontal, o alteraciones en la actividad de la acetilcolina⁴⁷. Asimismo, el grado de adelgazamiento retiniano parafoveal, la atrofia de la sustancia gris y las lesiones del fascículo longitudinal inferior, cada una de forma independiente, han demostrado estar ligadas a la aparición de alucinaciones visuales, lo que sustenta la idea de que estos procesos alucinatorios son multimodales^{49,50}.

Por otro lado, el papel de los fármacos en el tratamiento de la enfermedad y su posible asociación con las alucinaciones visuales ha sido objeto de evidencia controvertida, permaneciendo aún en debate. El hecho de que no todos los pacientes que reciben estos medicamentos desarrollen alucinaciones, así como la presencia de alucinaciones en individuos que nunca han utilizado este tipo de fármacos, sugiere que podría no existir una relación causal directa^{47,51}. No obstante, aunque existe una amplia literatura que asocia las alucinaciones visuales con los fármacos dopaminérgicos, las diferencias en las metodologías de estudio y la dificultad para distinguir entre síntomas inducidos por la enfermedad y por la medicación dificultan su interpretación⁵¹.

Enfermedad de Alzheimer

En la enfermedad de Alzheimer la apatía y la depresión son los síntomas conductuales más frecuentes, aunque las alucinaciones pueden encontrarse en un 16% de los casos (con un rango entre el 6 y 41%)⁵². En esta enfermedad, las personas hablan con personas, ven objetos, saborean o huelen cosas que no están,

siendo más frecuentes las alucinaciones visuales, con un rango del 4 a 59% (promedio de 19%), alterando usualmente el juicio y la sensopercepción, llevando a confusión, irritabilidad e incluso caídas⁵²⁻⁵⁵. Haj et al. reportaron en 2017 que la atrofia de la ínsula anterior, el giro frontal superior izquierdo y el giro lingual, al igual que el hipometabolismo en la corteza prefrontal, particularmente en sus porciones ventral derecha y dorso-lateral, se han asociado con la presencia de alucinaciones^{53,54}. Adicionalmente, se ha encontrado una relación entre las alucinaciones visuales y la disminución de agudeza visual⁵⁵.

Uso o abstinencia de alcohol y drogas

Las alucinaciones con el alcohol pueden aparecer durante la fase de intoxicación, por abstinencia del alcohol o por la intoxicación aguda en un consumidor crónico seguida del retiro súbito de este⁵⁶. Dentro del grupo más común está el retiro de alcohol a pacientes dependientes de este, en los cuales generalmente los síntomas se presentan a las 6 a 24 horas tras la suspensión⁵⁷. Factores psicosociales, nivel educativo bajo, bajos niveles de ingresos económicos, sexo masculino y edad mayor a 60 años son algunos de los factores de riesgo más asociado a la aparición de alucinaciones⁵⁶. Se cree que la causa de estas alucinaciones visuales se debe a una regulación elevada de los sistemas dopaminérgicos y noradrenérgicos⁵⁷. En los escenarios donde los síntomas alucinatorios permanezcan en el tiempo, comiencen a presentarse trastornos del sueño, ansiedad y posiblemente cambios afectivos, se considera que el paciente pudiera estar presentando una alucinosis alcohólica⁵⁸. En estos últimos, las alucinaciones auditivas son las más recurrentes y se pueden asociar a las alucinaciones visuales que representan aquello que escuchan⁵⁸. Es común que los pacientes puedan reconocer que lo que perciben no es real⁵⁷.

Por otro lado, la forma más grave de la abstinencia de alcohol es el *delirium tremens*, presente en el 5% de los pacientes dentro de este grupo, que puede aparecer 48 horas o hasta 10 días después de la última ingesta⁵⁷. Si bien en esta última las alucinaciones visuales se presentan en un número reducido de pacientes, estas suelen ser vívidas y comúnmente incluyen animales o versiones pequeñas de animales⁵⁹.

En cuanto al uso de sustancias psicoactivas, en un metaanálisis realizado por Matheson et al. se describió que dos de cada cinco usuarios de estas sustancias han reportado al menos un trastorno psicótico en el

cual se incluyen síntomas alucinatorios de distintas modalidades⁶⁰. Si bien las alucinaciones varían según tipo de sustancia, las más frecuentes son auditivas y visuales⁶¹.

La dietilamida del ácido lisérgico (LSD, por sus siglas en inglés), por ejemplo, está fuertemente asociada con las alucinaciones visuales, ya que altera significativamente los sistemas de procesamiento visual del cerebro⁶². El LSD aumenta la conectividad funcional entre el tálamo y las áreas corticales, al tiempo que aumenta el flujo sanguíneo cerebral en la corteza visual, mejorando la interacción entre la corteza visual primaria y otras regiones del cerebro, lo que está relacionado con informes de imágenes complejas⁶². Esta mayor conectividad se correlaciona con experiencias subjetivas de alucinaciones visuales vívidas, en su mayoría, reportadas como fosfenos o patrones de luz, alucinaciones geométricas, halos que rodean a los objetos, moscas volantes y *flashbacks* de imágenes vistas durante la experiencia previa al consumo de la sustancia^{63,64}.

Una manifestación similar se ha descrito en el consumo de otras sustancias, como el cannabis, la mescalina y la psilocibina⁶⁵. Estas tres sustancias, aunque carecen de estudios, se ha teorizado que desempeñan un rol en las alucinaciones dada su capacidad agonista a los receptores de serotonina, en particular el 5HT_{2A}, efecto compartido con el LSD⁶⁶⁻⁶⁸. Las alucinaciones reportadas se caracterizan por la percepción de luces brillantes y parpadeantes, y en algunos casos, estas experiencias han sido referidas como episodios de tipo «cercano a la muerte»⁶⁹. Al igual que con el LSD, estas alteraciones visuales suelen manifestarse en ambos ojos y presentan un movimiento concomitante con ellos^{69,70}. No obstante, el consumo de cannabis es el que en menor medida reporta alucinaciones visuales; en el estudio de Rentero et al. se describe una frecuencia del 6.5% en toda la población evaluada, vs. el 72.3% que presentó alucinaciones visuales⁶⁸.

Si bien en su gran mayoría los pacientes reportan las alucinaciones visuales como transitorias e inofensivas, van der Weijden-Germann et al. en el 2023 informaron sobre la asociación entre la angustia percibida por el paciente y las alucinaciones visuales y auditivas en consumidores de sustancias psicoactivas^{60,61}. En este estudio se observó que el uso de cannabis el mes anterior se asociaba con una mayor angustia debido a alucinaciones visuales y auditivas, mientras que el consumo de derivados del óxido nítrico se reflejaba en alucinaciones visuales más angustiantes de manera directa⁶¹. Por desgracia, en este estudio no se realiza

un análisis por subgrupos según las diversas sustancias evaluadas.

Si bien existen más sustancias de abuso que pudieran producir alucinaciones visuales, las mencionadas son las más frecuentemente estudiadas. Se requieren más estudios para comprender mejor los aspectos clínicos y fisiopatológicos de las alucinaciones por el consumo de estas sustancias.

Afecciones de la retina

Las alucinaciones visuales pueden ser causadas por diversas afecciones retinianas, como la degeneración macular, el desprendimiento vítreo posterior (DVP), la retinitis pigmentosa y otras disfunciones estructurales de la retina⁷¹. Estas alucinaciones visuales suelen ser simples y no formadas, como destellos de luz, chispas o formas geométricas^{71,72}. Los pacientes con alucinaciones inducidas por afecciones retinianas generalmente conservan conciencia de la irrealidad de sus alucinaciones, lo que distingue estas condiciones de las alucinaciones de origen psiquiátrico⁷¹. La evaluación adecuada y la intervención oportuna son cruciales para preservar la visión y aliviar los síntomas asociados⁷³.

La degeneración macular es la causa principal de pérdida de visión central en adultos mayores y es una condición comúnmente asociada con alucinaciones visuales^{71,74}. La pérdida de visión central conduce a una privación sensorial, lo que disminuye la entrada de estímulos a la corteza visual, causando desaferentación⁷¹. Esta falta de estímulos reduce el umbral para la activación neuronal, lo que resulta en actividad cortical espontánea que se manifiesta como alucinaciones visuales⁷². Estas alucinaciones suelen ser geométricas o con patrones⁷⁵. Este fenómeno hace parte del síndrome de Charles Bonnet (SCB), una condición en la que los pacientes con discapacidad visual conservan conciencia de la irrealidad de sus alucinaciones^{71,74}.

El DVP es otra causa común de alucinaciones inducidas por afecciones retinianas. Esta condición implica la separación del vítreo de la retina, lo que provoca tracción mecánica que estimula los fotorreceptores retinianos⁷⁶. Los pacientes con DVP suelen experimentar destellos de luz breves, descritos como remolinos o ruedas de luz⁷⁷. Estas alucinaciones son predominantemente monoculares y suelen ser transitorias⁷⁶. Sin embargo, en algunos casos, trastornos como la retinopatía asociada al cáncer o la retinopatía oculta zonal aguda pueden causar alteraciones visuales más frecuentes o prolongadas⁷⁸.

La retinitis pigmentosa, otra condición retiniana, implica la degeneración progresiva de los fotorreceptores, lo que conduce a la pérdida del campo visual y, en algunos casos, a alucinaciones visuales. El mecanismo subyacente está nuevamente relacionado con la privación de estímulos sensoriales y la posterior hiperactividad cortical⁷⁹.

El desprendimiento de retina es otra condición crítica que puede causar alucinaciones visuales si no se maneja de manera oportuna⁸⁰. El desprendimiento de la retina del tejido subyacente puede dar lugar a la formación de escotomas y a menudo se asocia con alteraciones visuales como destellos de luz o sombras. Si no se trata, estas alucinaciones pueden volverse permanentes debido a un daño retiniano irreversible^{71,79}.

Síndrome de Charles Bonnet

El SCB está asociado a enfermedades que afectan la retina, la transmisión de luz en el ojo (como cataratas y opacidad corneal), las vías y la corteza visual⁸¹. No se relaciona con un subtipo específico de afección ocular y puede presentarse en enfermedades monoculares. Las alucinaciones suelen presentar una amplia variedad de fenómenos, desde aquellos simples como colores, formas geométricas, rostros desarticulados y figuras disfrazadas, hasta figuras definidas de personas, animales, edificios y escenarios que pueden verse estáticos, en movimiento o animados^{82,83}. Estas alteraciones suelen presentarse de manera clara y organizada, y la persona conserva la conciencia de que el fenómeno visual percibido no es real⁸³. El riesgo de SCB aumenta en pacientes con deterioro grave de la agudeza visual, y más del 75% de los pacientes continúa experimentando alucinaciones más de cinco años después de su inicio⁸⁴. Aproximadamente un tercio de los pacientes con SCB presenta síntomas que requieren intervención clínica. En comparación con pacientes con enfermedades oculares pero sin alucinaciones visuales, el SCB afecta negativamente la calidad de vida².

El mecanismo subyacente al SCB no está completamente comprendido, pero varias hipótesis sugieren que la privación visual desempeña un papel clave. Una de las teorías más aceptadas es que la pérdida de la entrada visual por desaferentación causa una hiperexcitabilidad cortical, especialmente en la corteza visual^{71,85}. Esto ocurre porque la disminución del estímulo visual provoca la desinhibición de las neuronas en la corteza visual, lo que genera una activación neuronal espontánea que se manifiesta como alucinaciones visuales. Estudios de electrofisiología han demostrado

Tabla 1. Síntesis de las características principales de las alucinaciones visuales según la patología

Patología	Tipo de alucinación	Características	Duración/frecuencia	Observaciones
Migraña con aura	Simples y complejas	Formas lineales, zigzag, visión en túnel, escotomas centelleantes, discromatopsias. Progresan del centro a la periferia	15-60 minutos, usualmente con cada episodio de migraña	Heterogeneidad en la definición de síntomas y formas complejas en casos pediátricos
Crisis epilépticas	Elementales y complejas	Destellos de luz, patrones geométricos, personas, animales. Las elementales son repetitivas y básicas, mientras que las complejas son detalladas y elaboradas	Breves en elementales; complejas de mayor duración	Diagnóstico diferencial con EEG y RM para distinguir de migraña con aura
Alucinosis peduncular	Vívidas	Personas o animales, reconocidas como irreales. Pueden incluir síntomas auditivos y táctiles	Generalmente de corta duración	Asociada a lesiones en tronco cerebral (tálamo, mesencéfalo, sustancia negra) de origen isquémico, tumoral o hemorrágico
Narcolepsia	Hipnagógicas e hipnopómpicas	Visuales (formas simples y complejas), auditivas y táctiles. Pueden ser aterradoras para los pacientes	Común en jóvenes, a menudo durante el inicio o fin del sueño	Frecuentes en narcolepsia tipo 1, vinculadas con parálisis del sueño
Síndrome de Alicia en el País de las maravillas	Distorsión perceptual	Micropsias, macropsias, telopsias; percepción anómala de tamaño, forma y masa de objetos o partes del cuerpo	Episódica	Causas frecuentes: virus de Epstein-Barr y migraña. Mecanismos relacionados con disfunción temporo-occipital o parieto-occipital
Demencia por cuerpos de Lewy	Menores y complejas	Visualización de figuras bien formadas: personas, animales, objetos inanimados	Recurrentes, desde etapas tempranas	Pueden coexistir con alucinaciones de presencia y de paso. Factores implicados incluyen la disfunción de neurotransmisores, principalmente acetilcolina
Enfermedad de Parkinson	Menores (presencia, paso) y complejas	Animales, personas u otras figuras desconocidas. Frecuentemente en entornos oscuros mientras el paciente está alerta	Crónicas, tienden a evolucionar con el tiempo	Relacionadas con atrofia de sustancia gris y alteraciones en vías visuales occipito-temporales
Síndrome de Charles Bonnet	Simples y complejas	Colores, formas geométricas, figuras humanas, animales, escenarios completos, a menudo en personas con pérdida de visión	Frecuentes, más de cinco años en algunos casos	Se relaciona con la desaferentación visual; los pacientes reconocen la irrealidad de sus alucinaciones
Uso o abstinencia de alcohol	Visuales y auditivas	Alucinaciones visuales (vívidas, con animales pequeños en <i>delirium tremens</i>) y auditivas	Transitorias; en abstinencia de alcohol, 6-24 h tras suspensión	Factores de riesgo incluyen baja escolaridad, nivel económico bajo y edad avanzada

(Continúa)

Tabla 1. Síntesis de las características principales de las alucinaciones visuales según la patología (*continuación*)

Patología	Tipo de alucinación	Características	Duración/frecuencia	Observaciones
Uso de cannabis, psilocibina, mescalina y LSD	Visuales y auditivas	Fosfenos, alucinaciones geométricas, <i>flashbacks</i> visuales y percepción de luces brillantes y parpadeantes	Transitorias durante el efecto de la sustancia.	Se teoriza que tienen relación con su función sobre los receptores de serotonina, en particular los 5HT _{2A}
Patologías de la retina	Simples	Destellos, chispas, formas geométricas; causadas por degeneración macular, desprendimiento de retina, retinitis pigmentosa	Generalmente transitorias	Asociadas con el síndrome de Charles Bonnet. La conciencia de la irre realidad se mantiene
Síndrome de encefalopatía posterior reversible	Formadas y complejas	Personas u objetos, imágenes detalladas que pueden incluir ceguera cortical	Relacionadas con edema cerebral, pueden ser reversibles	Vinculado a presión arterial alta, insuficiencia renal y uso de agentes citotóxicos

EEG: electroencefalograma; LSD: dietilamida de ácido lisérgico; RM: resonancia magnética.

cambios en la actividad cerebral durante las alucinaciones, como un aumento en la potencia alfa en las regiones occipitales⁸⁵. Además, los estudios de conectividad funcional sugieren una reorganización de las redes cerebrales que procesan la visión y la saliencia, contribuyendo al origen de las alucinaciones⁸⁶.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) puede estar asociado con alucinaciones visuales. Si bien el PRES se caracteriza principalmente por síntomas como cefalea, convulsiones, alteraciones visuales y estado mental alterado, se han reportado alucinaciones visuales como una manifestación significativa en algunos casos⁸⁷. Por ejemplo, un informe de caso destacó las alucinaciones visuales como un signo importante del PRES, sugiriendo que la aparición repentina de alucinaciones visuales formadas debe llevar a considerar el diagnóstico de PRES, especialmente en pacientes con fluctuaciones en la presión arterial, insuficiencia renal o aquellos bajo tratamiento con agentes citotóxicos⁸⁸. Otro estudio describió alucinaciones visuales en el contexto de edema cerebral inducido por hipertensión reversible, el cual comparte similitudes clínicas con el PRES⁸⁸. Además, se han documentado alucinaciones visuales en pacientes con PRES relacionado a COVID-19, lo que refuerza su asociación con el síndrome⁸⁹. Las alucinaciones visuales en el PRES se manifiestan como

resultado de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que afectan los lóbulos occipitales y parietales, áreas responsables del procesamiento visual. Si bien la fisiopatología exacta del PRES no está completamente aclarada, se acepta que la disfunción endotelial, el edema vasogénico y la alteración de la barrera hematoencefálica desempeñan un papel crítico. Estos procesos pueden generar diversos síntomas neurológicos, incluidas alteraciones visuales y alucinaciones⁸⁷.

En el contexto del PRES, las alucinaciones visuales pueden presentarse como imágenes formadas, como personas u objetos, y suelen ir acompañadas de otras alteraciones visuales, como déficits en el campo visual o ceguera cortical^{88,89}. El informe de Souza Andrade et al. subraya que las alucinaciones visuales pueden ser un indicador temprano y significativo del PRES, particularmente en pacientes con factores de riesgo como grandes fluctuaciones en la presión arterial, insuficiencia renal o aquellos bajo tratamiento con agentes citotóxicos⁸⁸.

La presentación clínica de las alucinaciones visuales en el PRES está a menudo relacionada con la extensión y ubicación del edema vasogénico observado en la neuroimagen. Las resonancias magnéticas suelen mostrar anomalías simétricas de la sustancia blanca en las regiones parieto-occipitales posteriores, lo que correlaciona con los síntomas visuales⁸⁷. La reversibilidad de estos síntomas con el tratamiento adecuado, como el control de la presión arterial y el manejo de las condiciones subyacentes, refuerza el diagnóstico de PRES.

Conclusión

Las alucinaciones visuales representan un fenómeno clínico complejo que puede surgir en un amplio espectro de condiciones médicas y psiquiátricas. Su clasificación en simples y complejas, así como las diferencias en su presentación clínica según la afección subyacente, subrayan la importancia de un enfoque diagnóstico preciso que permita diferenciar los diagnósticos de manera rigurosa. Este enfoque no solo mejora la precisión del diagnóstico, sino que también permite desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas, integrando un manejo multidisciplinario pertinente cuando sea necesario.

El presente texto tuvo como objetivo principal compilar las características más relevantes de las alucinaciones visuales para optimizar su abordaje diagnóstico y terapéutico (Tabla 1). La adecuada comprensión y tratamiento de las alucinaciones visuales tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes, reafirmando la relevancia de un abordaje individualizado y basado en la evidencia para enfrentar esta compleja manifestación clínica.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Corlett PR, Horga G, Fletcher PC, Alderson-Day B, Schmack K, Powers AR. Hallucinations and strong priors. *Trends Cogn Sci*. 2019;23(2):114-27.

2. O'Brien J, Taylor JP, Ballard C, Barker RA, Bradley C, Burns A, et al. Visual hallucinations in neurological and ophthalmological disease: pathophysiology and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(5):512-9.
3. Collerton D, Barnes J, Diederich NJ, Dudley R, Flytche D, Friston K, et al. Understanding visual hallucinations: a new synthesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;150:105208.
4. Collerton D, Mosimann UP. Visual hallucinations. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*. 2010;1(6):781-6.
5. Urwyler P, Nef T, Muri R, Archibald N, Makin SM, Collerton D, et al. Visual hallucinations in eye disease and lewy body disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24(5):350-8.
6. Bidot S, Biotti D. «Migraine ophtalmique» ou migraine avec aura visuelle. *J Fr Ophtalmol*. 2016;39(6):554-9.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
8. Viana M, Tronvik EA, Do TP, Zecca C, Hougaard A. Clinical features of visual migraine aura: a systematic review. *J Headache Pain*. 2019;20(1):64.
9. Vincent MB. Vision and migraine. *Headache*. 2015;55(4):595-9.
10. D'Agano D, Lo Cascio S, Correnti E, Raieli V, Scirucchio V. A narrative review of visual hallucinations in migraine and epilepsy: similarities and differences in children and adolescents. *Brain Sci*. 2023;13(4):643.
11. Kim SJ, Lee HJ, Lee SH, Cho S, Kim KM, Chu MK. Visual aura in non-migraine headaches: a population study. *J Korean Med Sci*. 2023;38(31):e237.
12. Akiyama O, Kondo A, Akiyama I. Paediatric migraine with visual hallucination auras appearing in the form of a human body. *BMJ Case Rep*. 2019;12(12):e232358.
13. Belcastro V, Maria Cupini L, Corbelli I, Pieroni A, D'Amore C, Caproni S, et al. Palinopsia in patients with migraine: a case-control study. *Cephalalgia*. 2011;31(9):999-1004.
14. Panayiotopoulos CP. The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management [Internet]. Oxfordshire, UK: Bladon Medical Publishing; 2005 [cited 2024 Nov 6]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2606>
15. Niedermeyer E. Frontal lobe epilepsy: the next frontier. *Clin Electroencephalogr*. 1998;29(4):163-9.
16. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(9):1212-8.
17. Elliott B, Joyce E, Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 1. Elementary phenomena. *Epilepsy Res*. 2009;85(2-3):162-71.
18. Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)—Part 1: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(11):927-66.
19. Akyuz E, Arulsamy A, Hasanli S, Yilmaz EB, Shaikh MohdF. Elucidating the visual phenomena in epilepsy: a mini review. *Epilepsy Res*. 2023;190:107093.
20. Penney L, Galarneau D. Peduncular hallucinosis: a case report. *Ochsner J*. 2014;14(3):450-2.
21. Drouin E, Péréon Y. Peduncular hallucinosis according to Jean Lhermitte. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(6):377-9.
22. Young GB. Peduncular hallucinosis. En: Aminoff MJ, Daroff RB, editores. *Encyclopedia of the Neurological Sciences*. Second Edition. Academic Press; 2014.
23. Galetta KM, Prasad S. Historical trends in the diagnosis of peduncular hallucinosis. *J Neuro-Ophthalmol*. 2018;38(4):438-41.
24. Evans LR, Drummond KJ. Peduncular hallucinosis after debulking of a third ventricular pilocytic astrocytoma: case report and review of the literature. *J Clin Neurosci*. 2021;83:96-8.
25. Couze M, Wojtanowicz T, Comeau S, Bota R. Peduncular hallucinosis associated with a pontine cavernoma. *Ment Illn*. 2018;10(1):7586.
26. Gokce M, Adanali S. Peduncular hallucinosis due to brain metastases from cervix cancer: a case report. *Acta Neuropsychiatr*. 2003;15(3):105-7.
27. Papanthiou M, Panagou G, Gryllia M. Peduncular hallucinosis associated with pontine hemorrhage in an adult patient. *Psychiatriki*. 2024;35(1):78-82.
28. Berry R, Panegyres PK. Peduncular hallucinosis and autonomic dysfunction in anti-aquaporin-4 antibody syndrome. *Cogn Behav Neurol*. 2017;30(3):116-24.
29. Hanin C, Arnulf I, Maranci J, Lecendreux M, Levinson DF, Cohen D, et al. Narcolepsy and psychosis: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2021;144(1):28-41.
30. Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S, Kallweit U, et al. Narcolepsy – clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(9):519-39.
31. Schiappa C, Scarpelli S, D'Atri A, Gorgoni M, De Gennaro L. Narcolepsy and emotional experience: a review of the literature. *Behav Brain Funct*. 2018;14(1):19.

32. Leu-Semenescu S, De Cock VC, Le Masson VD, Debs R, Lavault S, Roze E, et al. Hallucinations in narcolepsy with and without cataplexy: contrasts with Parkinson's disease. *Sleep Med.* 2011;12(5):497-504.
33. Ylikoski A, Martikainen K, Sarkanen T, Partinen M. Parkinson's disease and narcolepsy-like symptoms. *Sleep Med.* 2015;16(4):540-4.
34. Lanska DJ, Lanska JR. The Alice-in-Wonderland Syndrome. En: Bogousslavsky J, editor. *Frontiers of Neurology and Neuroscience.* Karger; 2018. pp. 142-50.
35. Farooq O, Fine EJ. Alice in Wonderland Syndrome: a historical and medical review. *Pediatr Neurol.* 2017;77:5-11.
36. Md Mahbub Hossain. Alice in Wonderland syndrome (AIWS): a research overview. *AIMS Neuroscience.* 2020;7(4):389-400.
37. Lanska JR, Lanska DJ. Alice in Wonderland Syndrome: somesthetic vs visual perceptual disturbance. *Neurology.* 2013;80(13):1262-4.
38. Blom JD. Alice in Wonderland Syndrome: a systematic review. *Neur Clin Pract.* 2016;6(3):259-70.
39. Dugauquier A, Bidgoli S. Methylphenidate-associated Alice in Wonderland syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32(2):NP99-102.
40. Piervincenzi C, Petsas N, Gianni C, Di Piero V, Pantano P. Alice in Wonderland Syndrome: a lesion mapping study. *Neurol Sci.* 2022;43(5):3321-32.
41. Hanson JC, Lippa CF. Lewy Body Dementia. *Int Rev Neurobiol.* 2009;84:215-28.
42. Onofri M, Taylor JP, Monaco D, Franciotti R, Anzellotti F, Bonanni L, et al. Visual hallucinations in PD and Lewy body dementias: old and new hypotheses. *Behaviour Neurol.* 2013;27(4):479-93.
43. D'Antonio F, Boccia M, Di Vita A, Suppa A, Fabbri A, Canevelli M, et al. Visual hallucinations in Lewy body disease: pathophysiological insights from phenomenology. *J Neurol.* 2022;269(7):3636-52.
44. Mehraram R, Peraza LR, Murphy NRE, Cromarty RA, Graziadio S, O'Brien JT, et al. Functional and structural brain network correlates of visual hallucinations in Lewy body dementia. *Brain.* 2022;145(6):2190-205.
45. Rosenblum Y, Bregman N, Giladi N, Mirelman A, Shiner T. Associations between visual hallucinations and impaired visuo-spatial abilities in dementia with Lewy bodies. *Neuropsychology.* 2021;35(3):276-84.
46. Muller AJ, Shine JM, Halliday GM, Lewis SJG. Visual hallucinations in Parkinson's disease: theoretical models. *Mov Disord.* 2014;29(13):1591-8.
47. Borgemeester RWK, Lees AJ, van Laar T. Parkinson's disease, visual hallucinations and apomorphine: a review of the available evidence. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;27:35-40.
48. Lee WW, Yoon EJ, Lee JY, Park SW, Kim YK. Visual hallucination and pattern of brain degeneration in Parkinson's Disease. *Neurodegener Dis.* 2017;17(2-3):63-72.
49. Marques A, Beze S, Pereira B, Chassain C, Monneyron N, Delaby L, et al. Visual hallucinations and illusions in Parkinson's disease: the role of ocular pathology. *J Neurol.* 2020;267(10):2829-41.
50. Yuki N, Yoshioka A, Mizuhara R, Kimura T. Visual hallucinations and inferior longitudinal fasciculus in Parkinson's disease. *Brain Behav.* 2020;10(12):e01883.
51. Powell A, Ireland C, Lewis SJG. Visual hallucinations and the role of medications in Parkinson's disease: triggers, pathophysiology, and management. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2020;32(4):334-43.
52. Khanna R, White L, Bessey FY, Borntrager E, Hoberg A, Caplan JP. Barriers to treatment of hallucinations and delusions in people with dementia residing in long-term care. *J Clin Psychiatry.* 2022;83(2):21m14050.
53. Deardorff WJ, Grossberg GT. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia. *Handb Clin Neurol.* 2019;165:5-32.
54. El Haj M, Roche J, Jardri R, Kapogiannis D, Gallouj K, Antoine P. Clinical and neurocognitive aspects of hallucinations in Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;83:713-20.
55. El Haj M, Jardri R, Laro F, Antoine P. Hallucinations, loneliness, and social isolation in Alzheimer's disease. *Cogn Neuropsychiatry.* 2016;21(1):1-13.
56. Stephane M, Amaout B, Yoon G. Alcohol withdrawal hallucinations in the general population, an epidemiological study. *Psychiatry Res.* 2018;262:129-34.
57. Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A, Vassallo G, Antonelli M, Caputo F, et al. Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs.* 2015;75(4):353-65.
58. Skryabin VY, Martiniotti G, Franck J, Zastrozhin MS. Acute alcoholic hallucinosis: a review. *Psychopathology.* 2023;56(5):383-90.
59. Grover S, Ghosh A. Delirium tremens: assessment and management. *J Clin Exp Hepatol.* 2018;8(4):460-70.
60. Matheson SL, Laurie M, Laurens KR. Substance use and psychotic-like experiences in young people: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2023;53(2):305-19.
61. van der Weijden-Germann M, Brederoo SG, Linszen MMJ, Sommer IEC. Recreational drug use and distress from hallucinations in the general Dutch population. *Schizophr Bull.* 2023;49(Supplement_1):S41-7.
62. Liechti ME. Modern clinical research on LSD. *Neuropsychopharmacol.* 2017;42(11):2114-27.
63. Kapocs G, Scholkmann F, Salari V, Császár N, Sz ke H, Bókkon I. Possible role of biochemiluminescent photons for lysergic acid diethylamide (LSD)-induced phosphores and visual hallucinations. *Rev Neurosci.* 2017;28(1):77-86.
64. Orsolini L, Papanti GD, De Berardis D, Guirguis A, Corkery JM, Schifano F. The "endless trip" among the NPS users: psychopathology and psychopharmacology in the hallucinogen-persisting perception disorder: a systematic review. *Front Psychiatry.* 2017;8:240.
65. Leptourgos P, Fortier-Davy M, Carhart-Harris R, Corlett PR, Dupuis D, Halberstadt AL, et al. Hallucinations under psychedelics and in the schizophrenia spectrum: an interdisciplinary and multiscale comparison. *Schizophr Bull.* 2020;46(6):1396-408.
66. Vamvakopoulou IA, Narine KAD, Campbell I, Dyck JRB, Nutt DJ. Mesocaine: the forgotten psychedelic. *Neuropharmacology.* 2023;222:109294.
67. Barrett FS, Schlienz NJ, Lembeck N, Waqas M, Vandrey R. "Hallucinations" following acute cannabis dosing: a case report and comparison to other hallucinogenic drugs. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018;3(1):85-93.
68. Rentero Martín D, Arias F, Sánchez-Romero S, Rubio G, Rodríguez-Jiménez R. Psicosis inducida por cannabis: características clínicas y su diferenciación con la esquizofrenia con y sin consumo de cannabis asociado. *Adicciones.* 2020;33(2):95-108.
69. Bressloff PC, Cowan JD, Golubitsky M, Thomas PJ, Wiener MC. What geometric visual hallucinations tell us about the visual cortex. *Neural Comput.* 2002;14(3):473-91.
70. Tipado Z, Kuypers KPC, Sorger B, Ramaekers JG. Visual hallucinations originating in the retinofugal pathway under clinical and psychedelic conditions. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2024;85:10-20.
71. Coltheart M. Charles Bonnet Syndrome: cortical hyperexcitability and visual hallucination. *Curr Biol.* 2018;28(21):R1253-4.
72. Burke W. The neural basis of Charles Bonnet hallucinations: a hypothesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(5):535-41.
73. Bernardin F, Schwan R, Lalanne L, Ligier F, Angioi-Duprez K, Schwitzer T, et al. The role of the retina in visual hallucinations: a review of the literature and implications for psychosis. *Neuropsychologia.* 2017;99:128-38.
74. Vojniković B, Radeljak S, Dessardo S, Zarković -Palijan T, Bajek G, Linsak Z. What associates Charles Bonnet syndrome with age-related macular degeneration? *Coll Antropol.* 2010;34 Suppl 2:45-8.
75. Visual hallucinations in patients with macular degeneration. *Am J Psychiatry.* 1992;149(12):1701-6.
76. Hikichi T, Yoshida A. Time course of development of posterior vitreous detachment in the fellow eye after development in the first eye. *Ophthalmology.* 2004;111(9):1705-7.
77. Gass JD, Agarwal A, Scott IU. Acute zonal occult outer retinopathy: a long-term follow-up study. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(3):329-39.
78. Adamus G, Ren G, Weleber RG. Autoantibodies against retinal proteins in paraneoplastic and autoimmune retinopathy. *BMC Ophthalmol.* 2004;4(1):5.
79. Murtha T, Stasheff SF. Visual dysfunction in retinal and optic nerve disease. *Neurol Clin.* 2003;21(2):445-81.
80. Chan JW. Paraneoplastic retinopathies and optic neuropathies. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(1):12-38.
81. Pang L. Hallucinations experienced by visually impaired: Charles Bonnet Syndrome. *Optom Vis Sci.* 2016;93(12):1466-78.
82. Schultz G, Melzack R. The Charles Bonnet Syndrome: 'phantom visual images.' *Perception.* 1991;20(6):809-25.
83. Menon GJ, Rahman I, Menon SJ, Dutton GN. Complex visual hallucinations in the visually impaired. *Surv Ophthalmol.* 2003;48(1):58-72.
84. Cox TM, Ffytche DH. Negative outcome Charles Bonnet Syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(9):1236-9.
85. Painter DR, Dwyer MF, Kamke MR, Mattingley JB. Stimulus-driven cortical hyperexcitability in individuals with Charles Bonnet hallucinations. *Curr Biol.* 2018;28(21):3475-3480.e3.
86. Martial C, Larroque SK, Cavaliere C, Wannez S, Annen J, Kupers R, et al. Resting-state functional connectivity and cortical thickness characterization of a patient with Charles Bonnet syndrome. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219656.
87. Parasher A, Jhamb R. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): presentation, diagnosis and treatment. *Postgrad Med J.* 2020;96(1140):623-8.
88. De Souza Andrade T, Mello LGM, Hokazono K, Monteiro MLR. Visual hallucinations as a major manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome: case report and literature review. *Neuro-Ophthalmology.* 2023;47(2):117-22.
89. Hixon AM, Thaker AA, Pelak VS. Persistent visual dysfunction following posterior reversible encephalopathy syndrome due to COVID-19: case series and literature review. *Eur J Neurol.* 2021;28(10):3289-302.

Linfoma de Burkitt asociado a VIH con neuropatía craneal múltiple como manifestación inicial. Reporte de caso

HIV-associated Burkitt's lymphoma with multiple cranial neuropathy as the initial manifestation. Case report

Angel Escamilla-Ramírez^{1*}, Daniel A. Martínez-Piña², Jossy N. Vargas-Rodríguez²,
Lorena Yépez-Rodríguez³, Mitzi G. Márquez-Vargas², José Flores-Rivera² y Bernardo Cacho-Díaz⁴

¹Servicio de Neurooncología, Hôpitaux Universitaires La Pitié Salpêtrière, Paris, Francia; ²Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México; ³Departamento de Psiquiatría, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México; ⁴Departamento de Neurooncología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

Resumen

El compromiso del sistema nervioso central (SNC) como manifestación inicial en pacientes con linfoma de Burkitt (LB) es infrecuente, siendo aún más rara la afectación temprana de los nervios del cráneo. En personas inmunocomprometidas, el LB suele exhibir un comportamiento primordialmente extraganglionar, con manifestaciones clínicas frecuentemente asociadas a los sitios específicos afectados. La sospecha diagnóstica de linfoma es a menudo un reto para el neurólogo. No obstante, debe considerarse precozmente en el diagnóstico diferencial de los pacientes con anomalías del SNC asociadas a un síndrome linfoproliferativo. Esta consideración es clave para permitir una intervención oportuna y optimizar los resultados clínicos.

Palabras clave: Linfoma de Burkitt. Linfoma del SNC. Linfoma asociado al VIH. Neuropatía craneal múltiple. Síndrome de cauda equina.

Abstract

Central nervous system (CNS) involvement as an initial manifestation in patients with Burkitt lymphoma (BL) is infrequent, and early cranial nerve involvement is an even rarer presentation. In immunocompromised individuals, BL typically exhibits extranodal behavior, with initial clinical manifestations often linked to specific sites of involvement. The suspected diagnosis of lymphoma is often a challenge for the neurologist. However, it should be considered early in the differential diagnosis of patients with CNS abnormalities associated with a lymphoproliferative syndrome. This consideration is essential to enable timely intervention and optimize patient outcomes.

Keywords: Burkitt's lymphoma. Central nervous system lymphoma. Human immunodeficiency virus-associated lymphoma. Multiple cranial neuropathy. Cauda equina syndrome.

*Correspondencia:

Angel Escamilla-Ramírez
E-mail: eramed118@gmail.com

Fecha de recepción: 30-10-2024
Fecha de aceptación: 06-02-2025
DOI: 10.24875/ANC.M25000036

Disponible en línea: 17-10-2025
Arch Neurocién (Mex). 2025;30(3):149-154
www.archivosdeneurociencias.mx

2954-4122 / © 2025 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El linfoma de Burkitt (LB) es un linfoma raro de alto grado, de células B maduras, que representa el 2% de todos los linfomas no Hodgkin en adultos, con una incidencia anual global estimada de 11,285 casos¹. Epidemiológicamente, los casos se clasifican como endémicos (descritos principalmente en África y asociados a la infección por el virus de Epstein-Barr [VEB]), esporádicos o asociados a inmunodeficiencia (principalmente en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH])². Las células tumorales del LB expresan marcadores de superficie específicos de células B tales como inmunoglobulina M, CD19 y CD20. Además, sobreviene una translocación cromosómica característica, (8;14), que resulta en la yuxtaposición de MYC en el cromosoma 8 y uno de los 3 loci de cadena pesada de inmunoglobulina en los cromosomas 14 (80%), 22 (15%) o 2 (5%)³. En los LB asociados a inmunodeficiencia, el riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta proporcionalmente con la disminución del recuento de células T CD4+. En la coinfección viral, la pérdida del control inmunitario sobre los virus oncogénicos puede jugar un papel importante en la linfomagénesis⁴.

El LB asociado al VIH (VIH-LB) suele comprometer órganos extranodales. Sus signos clínicos están asociados al área anatómica; el tracto gastrointestinal y la médula ósea son las localizaciones que suelen verse más afectadas. Además, los pacientes suelen presentar síntomas B tales como fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso⁴. Se asocia a un riesgo notable de afectación del sistema nervioso central (SNC-LB), con incidencias descritas entre el 5 y el 40%⁵. No obstante, la frecuencia de afectación temprana de los nervios craneales es baja. Este trabajo describe un caso de linfoma SNC-LB con una presentación clínica inusual de múltiple parálisis de nervios craneales.

Presentación del caso

Varón de 36 años con disminución de la sensibilidad termoalgésica en la región mandibular izquierda, cefalea frontal y otalgia izquierda de 2 meses de evolución. Un mes después, desarrolló ptosis izquierda, diplopía horizontal y aumento de volumen en la región mandibular izquierda. Consultó a un médico privado que realizó una biopsia de la lesión, cuyos resultados estarían disponibles en unas semanas. También refirió diaforesis nocturna y pérdida de peso involuntaria. La historia del paciente incluía tabaquismo (15 paquetes-año) y

consumo semanal de alcohol. Su historial sexual involucraba relaciones sexuales sin protección con cinco parejas diferentes. El examen físico reveló la presencia de ganglios linfáticos agrandados en las regiones cervical, axilar e inguinal, que permanecían móviles y medían en torno a 1-2 cm de diámetro. También se observó hepatomegalia y esplenomegalia. El examen neurológico mostró limitación de todos los movimientos del ojo izquierdo y abducción del ojo derecho (Fig. 1), acompañado de hipoestesia sobre la mitad izquierda de la cara. El paciente fue hospitalizado por parálisis múltiple de nervios craneales y síndrome linfoproliferativo.

Los estudios de laboratorio revelaron una prueba de VIH de 4ª generación positiva, un recuento de linfocitos CD4+ de 393 células/mm³ y una carga viral > 500.000 copias/ml. El régimen de diagnóstico incluyó un perfil TORCH sérico, un panel FilmArray para meningitis y encefalitis y un Gen Xpert de líquido cefalorraquídeo (LCR) negativo para tuberculosis. El lactato deshidrogenasa (LDH) sérico estaba alto (901 U/l). Por otro lado, la citoquímica del LCR xantocrómico con glucosa arrojó valores de 64 mg/dl, proteína de 226 mg/dl y 20 células/mm³, consistente predominantemente en células mononucleares (99%). Se inició tratamiento antirretroviral con Biktarvy® (bictegravir, emtricitabina, tenofovir alafenamida). La resonancia magnética (RM) cerebral reveló la presencia de una lesión nodular en el ala mayor del hueso esfenoides acompañado de una lesión infiltrativa en los senos cavernosos bilaterales, predominantemente en el lado izquierdo, con un realce significativo del contraste (Fig. 2A y 2B). Posteriormente, recibimos el informe de la biopsia realizada previamente, que mostró linfoma no Hodgkin (Fig. 3). Con base en los hallazgos histopatológicos, los signos sistémicos y la agresividad de la enfermedad, se inició un curso de tratamiento citorrreductor con dexametasona 40 mg durante 5 días mientras se realizaba una nueva valoración del material de la biopsia en el instituto para guiar el tratamiento definitivo. No obstante, a pesar de este tratamiento, no se observó ninguna mejoría clínica.

Durante el tratamiento, el paciente desarrolló parálisis gradual del ojo derecho, dolor radicular en la región lumbar que se irradiaba a la región femoral y a las piernas (predominantemente en el lado izquierdo), disminución de la sensibilidad exteroceptiva en el área de la silla de montar y debilidad bilateral (predominantemente en el lado izquierdo) sin pérdida de control de esfínteres. Estos síntomas fueron indicativos de la presencia de síndrome de cauda equina. Una RM de la región lumbar reveló la presencia de infiltración tumoral



Figura 1. Examen basal de movimientos oculares. La mirada primaria muestra endotropía del ojo izquierdo con ptosis palpebral. Al realizar movimientos oculares, se observaron limitaciones en el ojo izquierdo para supra, infra, leve y dextroducción, así como limitaciones en el ojo derecho para la abducción. También se observaron limitaciones de convergencia en el ojo izquierdo.

del canal espinal con compresión de las raíces nerviosas de la cauda equina (Fig. 2C-E). La estadificación con tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) utilizando F18-FDG vino a confirmar el diagnóstico de fase clínica IV de Ann Arbor (afectación diseminada de ≥ 1 órganos o tejidos extranodales) (Fig. 2F). Ante el rápido avance de la enfermedad observada 15 días después de iniciar el tratamiento con dexametasona y la aparición de nuevas lesiones, se realizó una segunda biopsia. Una hemilaminectomía L2 con biopsia del ligamento amarillo reveló infiltración de linfoma con un patrón histológico de “cielo estrellado”. EBER ISH positivo y c-Myc confirmaron el LB. El paciente comenzó tratamiento de quimioterapia R-CODOX-M/R-IVAC (rituximab-ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, metotrexato [MTX]/ifosfamida, etopósido, citarabina en dosis altas) y radioterapia externa a la columna dorsal y lumbar a una dosis de 30 Gy/10 fracciones. El tratamiento consiguió estabilizar los síntomas neurológicos, logrando una restauración parcial de la movilidad ocular y una modesta recuperación de la fuerza y sensibilidad en las piernas.

Discusión

Se presenta el caso de un varón de 36 años con VIH-LB y afectación temprana de nervios craneales. Esta es una presentación rara, ya que los signos neurológicos del LB generalmente incluyen cefalea, dolor radicular (principalmente lumbar o cervical), debilidad

focal, hipoalgesia y estado mental alterado^{6,7}. Las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados de LB asociado a inmunodeficiencia están bien descritas. La media de edad en la presentación es de 40-45 años, con prevalencia similar en ambos sexos. Esta variante es más habitual en pacientes infectados por VIH y representa casi el 40% de los linfomas en estos pacientes. A menudo se observa en pacientes con recuentos de CD4+ > 200 células/mm³ y su incidencia es alta a pesar del uso generalizado de terapia antirretroviral altamente activa (HAART)⁸. Los pacientes suelen presentar síntomas B, tumores voluminosos y pruebas de laboratorio compatibles con el síndrome de lisis tumoral^{6,9}.

En un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico con información sobre 641 pacientes con LB, 120 (19%) tenían afectación del SNC al diagnóstico; la afectación del SNC se asoció a la infección por VIH, un estado funcional deficiente, la afectación de ≥ 2 sitios extranodales y la afectación de la médula ósea. Informaron de la presencia de enfermedad leptomeníngea en el 15% de los casos, enfermedad parenquimatosa en el 3% (incluida afectación cerebral, ocular y de la médula espinal), y afectación no especificada del SNC en el 1%. Se informó de una citología de LCR positiva en el 76% de los pacientes con compromiso del SNC, mientras que solo 10 pacientes presentaban afectación del seno cavernoso¹⁰. Otros autores han publicado una asociación de pacientes con LB con el síndrome del seno cavernoso¹¹. En nuestro paciente, la parálisis múltiple de nervios craneales (V, III, IV, VI izquierdos y VI

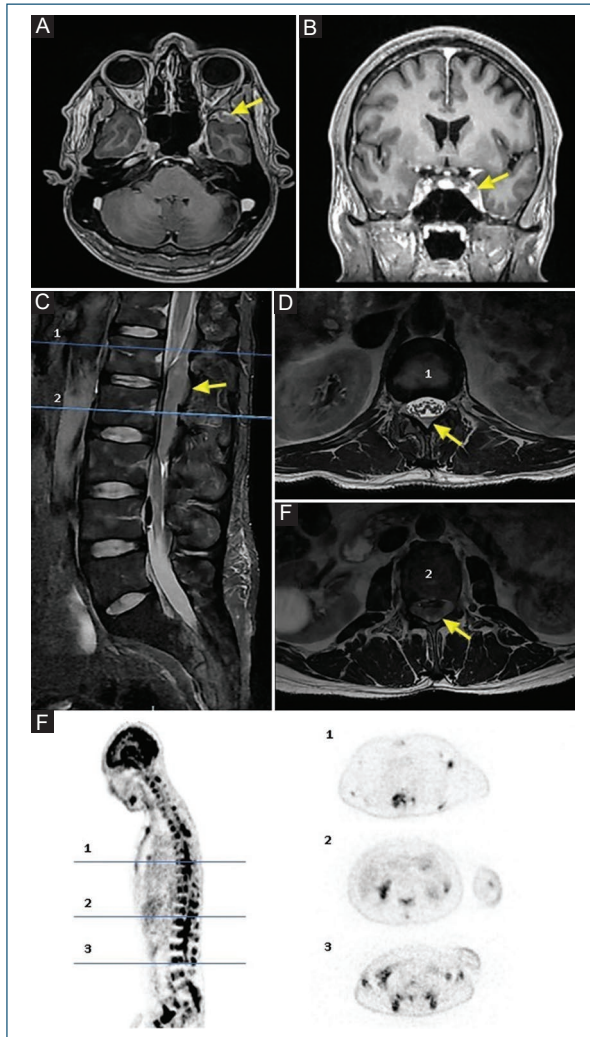


Figura 2. Estudios de imagen. Imágenes de resonancia magnética (RM) cerebral potenciadas en T1 tras la administración de gadolinio, axiales. **A:** y coroneales. **B:** muestran una lesión nodular en el ala mayor del esfenoides y lesiones infiltrativas en los senos cavernosos bilaterales, predominantemente en el lado izquierdo. **C:** además, la RM de la columna lumbar potenciada en T2 con saturación de grasa. **D** y **E:** muestran una lesión tumoral que infiltra el canal espinal en L1-L2 con compresión de las raíces nerviosas de la cauda equina. **F:** la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con F-18 fluorodesoxiglucosa revela linfadenopatía axilar izquierda, lesión paravertebral derecha en T6 y L2 con infiltración del canal espinal, linfadenopatía pararenal izquierda, linfadenopatía ilíaca externa izquierda y múltiples estructuras óseas del esqueleto axial y apendicular.

derecho) fue el signo inicial de la enfermedad con un avance agresivo hacia el canal espinal, manifestándose clínicamente como síndrome de cauda equina, con solo

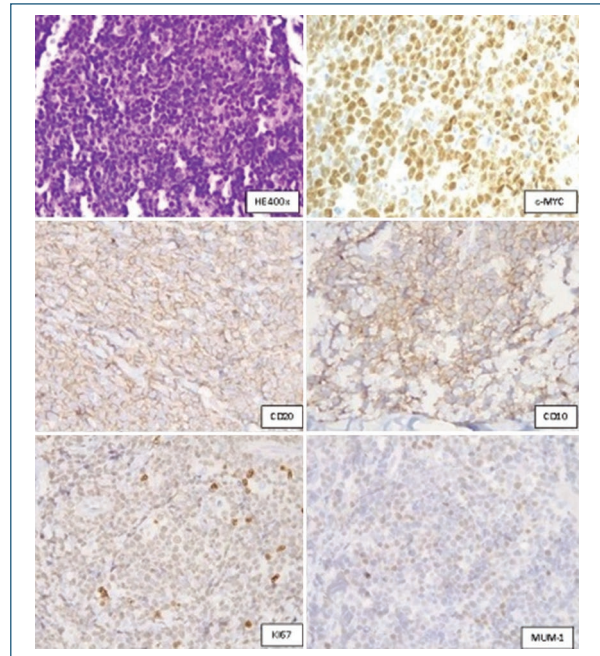


Figura 3. Biopsia del ganglio linfático submandibular izquierdo y lesión infiltrativa del canal espinal. La tinción de hematoxilina-eosina presenta el clásico patrón de "cielo estrellado". Los resultados de la inmunohistoquímica indican positividad para CD20, CD10, CD138, Ki67 (90%), MUM-1, EBER ISH y c-Myc, con negatividad para LMP-1 y BCL-2 (no mostrados en la figura). El índice de proliferación celular MIB-1 indica, además, una compatibilidad del 80% con el linfoma de Burkitt.

unos pocos casos descritos en la literatura con estas características^{12,13}.

La confirmación histopatológica del diagnóstico es esencial. Morfológicamente, las células B son monomórficas, con abundante citoplasma basófilo, a menudo conteniendo vacuolas lipídicas, cromatina finamente agrupada y dispersa y núcleos redondos u ovalados que contienen entre 2 y 5 nucleolos. La apariencia clásica de "cielo estrellado" es característica⁸. Inmunohistoquímicamente, las células del LB expresan CD20, Pax-5, CD10 y BCL-6, pero carecen del regulador de apoptosis BCL-2. Debido a su alta tasa de proliferación, más del 95% de las células del LB dan positivo para el indicador de proliferación Ki-67^{4,14}. La translocación cromosómica t(8;14)(q24;q32) está presente en más del 80% de los pacientes con LB, lo cual resulta en una sobreexpresión anormal de MYC, que fomenta la proliferación de linfocitos B¹⁵. El linfoma asociado al VIH contiene evidencia de células tumorales infectadas por VEB en el 47% de los casos¹⁶. Una historia clínica detallada, pruebas de laboratorio (hemograma

completo, LDH, ácido úrico, pruebas de la función hepática y renal) y, como mínimo, una TC son esenciales para la estadificación de la enfermedad. Se recomienda la detección de infección por VIH en pacientes que no se sabe que estén infectados⁶. La RM resulta clave para pacientes con sospecha de afectación del SNC⁸. Se recomienda FDG-PET-CT (si está disponible), aspirado de médula ósea y examen de LCR con citometría de flujo para evaluar la afectación extranodal¹⁴. Aunque la citología del LCR resulta útil para detectar afectación meníngea, podría asociarse a una alta tasa de falsos negativos (sensibilidad 2-32%). Se recomienda el muestreo seriado y un volumen de muestra > 8 ml para mejorar su rendimiento¹⁷.

El tratamiento de primera línea recomendado incluye el régimen CODOX-M-IVAC (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, MTX/ifosfamida, etopósido, citarabina) coadministrado con HAART en pacientes VIH positivos. Este tratamiento ha demostrado una supervivencia libre de enfermedad a 2 años del 80%^{18,19}. Aunque se ha demostrado que la adición de rituximab al régimen CODOX-M-IVAC en pacientes con VIH-LB mejora la supervivencia general a 3 años con buenos márgenes de seguridad para su uso, no se recomienda cuando el recuento de CD4+ es < 50 células/ μl ⁴. El MTX profiláctico intratecal es esencial con independencia del estado del VIH salvo que el paciente tenga una enfermedad de bajo riesgo¹⁸. El uso de glucocorticoides en dosis altas en pacientes con linfomas agresivos que expresan el receptor de células B (BCR), como el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma de Burkitt, resulta enormemente beneficioso porque puede inhibir la señalización oncogénica del BCR. No obstante, su uso como monoterapia no está recomendado²⁰.

Un estudio retrospectivo identificó 4 factores asociados independientemente a los resultados en pacientes adultos con LB tratados con regímenes estándar: edad ≥ 40 años, estado funcional del grupo de oncología cooperativa del este ≥ 2 , LDH sérica 3 veces por encima del límite superior de la normalidad y compromiso del SNC. Después establecieron el Índice Pronóstico Internacional del Linfoma de Burkitt, que vino a demostrar que los pacientes sin ninguno de los factores (18% de los pacientes) tenían una tasa de supervivencia general a 3 años del 96-98% y aquellos con ≥ 2 factores (46% de los pacientes) tenían una tasa de supervivencia general a 3 años de, solo, el 58-64%¹. Durante la evaluación inicial, nuestro paciente obtuvo 2 puntos en la escala pronóstica (LDH elevada y compromiso del SNC), lo cual es indicativo de un pronóstico deficiente que fue corroborado por el rápido avance de la enfermedad.

Conclusiones

El linfoma de Burkitt es una neoplasia altamente agresiva caracterizada por un crecimiento rápido y una diseminación sistémica frecuente. Muchos pacientes, de hecho, presentan enfermedad avanzada al momento del diagnóstico. La detección temprana y el diagnóstico preciso pueden ser especialmente complicados. Es esencial pensar en el LB cuando se realiza el diagnóstico diferencial de pacientes con trastornos del SNC y enfermedades linfoproliferativas. La identificación e intervención oportunas resultan esenciales para mejorar los resultados del paciente y aumentar la eficacia de las estrategias de tratamiento.

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron igualmente a la producción de este artículo según la taxonomía CRediT.

Financiamiento

Esta investigación no ha recibido ninguna subvención específica de agencias en los sectores público, comercial o con fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de seres humanos y animales. Los autores declaran que no se realizaron experimentos que involucraran a seres humanos o animales para esta investigación.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes y recibieron la aprobación del Comité de Ética. Se siguieron las directrices SAGER de acuerdo con la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Olszewski AJ, Jakobsen LH, Collins GP, Cwynarski K, Bachanova V, Blum KA, et al. Burkitt lymphoma international prognostic index. *J Clin Oncol.* 2021;39:1129-38.

2. Magrath I. Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;156:744-56.
3. Hecht JL, Aster JC. Molecular biology of Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000;18:3707-21.
4. Atallah-Yunes SA, Murphy DJ, Noy A. HIV-associated Burkitt lymphoma. *Lancet Haematol*. 2020;7:e594-600.
5. Kaji FA, Martinez-Calle N, Sovani V, Fox CP. Rare central nervous system lymphomas. *Br J Haematol*. 2022;197:662-78.
6. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Burkitt's lymphoma. *Engl J Med*. 2022;387:1111-22.
7. Straus DJ. Human immunodeficiency virus-associated lymphomas. *Med Clin North Am*. 1997;81:495-510.
8. López C, Burkhardt B, Chan JK, Leoncini L, Mbulaiteye SM, Ogbwang MD, et al. Burkitt lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8:78.
9. Evens AM, Danilov A, Jagadeesh D, Sperling A, Kim SH, Vaca R, et al. Burkitt lymphoma in the modern era: real-world outcomes and prognostication across 30 US cancer centers. *Blood*. 2021;137:374-86.
10. Zayac AS, Evens AM, Danilov A, Smith SD, Jagadeesh D, Leslie LA, et al. Outcomes of Burkitt lymphoma with central nervous system involvement: evidence from a large multicenter cohort study. *Haematologica*. 2021;106:1932-42.
11. Ruiz Ortiz M, Azcárate Díaz FJ, Galindo Rodríguez D, Torres Calcines N, Calleja Castaño P. Síndrome del seno cavernoso como inicio de un linfoma de Burkitt: a propósito de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol*. 2019;69:249-57.
12. Alazawi S, Elomri H, Taha R, Bakr M, Abdelhamid MT, Szabados L, et al. Neurolymphomatosis of the median nerve, optic nerve, L4 spinal nerve root and cauda equina in patients with B-cell malignancies: a case series. *J Med Case Rep*. 2021;15:133.
13. Stefan DC, Van Toorn R, Andronikou S. Spinal compression due to Burkitt lymphoma in a newly diagnosed HIV-infected child. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31:2520-5.
14. Perkins AS, Friedberg JW. Burkitt lymphoma in adults. *Hematology*. 2008;2008:341-8.
15. Yustein JT, Dang CV. Biology and treatment of Burkitt's lymphoma. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:375-81.
16. Marques-Piubelli ML, Salas YI, Pachas C, Becker-Hecker R, Vega F, Miranda RN. Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders and lymphomas: a review. *Pathology*. 2020;52:40-52.
17. Scott BJ, Douglas VC, Tihan T, Rubenstein JL, Josephson SA. A systematic approach to the diagnosis of suspected central nervous system lymphoma. *JAMA Neurol*. 2013;70:311-9.
18. Noy A. HIV lymphoma and burkitts lymphoma. *Cancer J*. 2020;26:260-8.
19. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, Grigg A, Hatton CS, Norbert P, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol*. 2002;13:1264-74.
20. Choi J, Ceribelli M, Phelan JD, Häupl B, Huang DW, Wright GW, et al. Molecular targets of glucocorticoids that elucidate their therapeutic efficacy in aggressive lymphomas. *Cancer Cell*. 2024;42:833-49.e12.

Efectos de la facilitación neuromuscular propioceptiva en pacientes con parálisis facial periférica aguda. Estudio de casos

Effects of proprioceptive neuromuscular facilitation in patients with acute peripheral facial palsy. Case studies

Kathya P. Navarro-Arias^{ID}, Jesús E. Barrera-Reséndiz^{ID}, Aline C. Cintra-Viveiro^{ID}
y Carlos R. Palma-Reyes^{*ID}

Departamento de Fisioterapia Neurológica, Clínica de Fisioterapia, Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad León, UNAM, León, Gto., México

Resumen

La parálisis facial periférica es la mononeuropatía que conduce a la disminución o pérdida total de la conducción nerviosa a los músculos faciales. Actualmente se describen diversas modalidades fisioterapéuticas, sin embargo la evidencia que respalda su eficacia es poco clara, por lo que el propósito de esta serie de casos fue describir los cambios en la función facial posterior a la aplicación de un protocolo de facilitación neuromuscular propioceptiva. Esta serie de casos se realizó con seis pacientes con parálisis facial periférica aguda. Los objetivos terapéuticos se propusieron en tres etapas según la función facial. Se utilizó la escala de Sunnybrook y una evaluación cuantitativa para evaluar movilidad, simetría facial y la presencia de sincinesias. La intervención propuesta reportó cambios positivos en la recuperación de la función facial, observándose disminución de asimetría en reposo, aumento de la movilidad y disminución de sincinesias.

Palabras clave: Parálisis facial periférica. Técnica de Kabat. Fisioterapia. Facilitación neuromuscular propioceptiva.

Abstract

Peripheral facial palsy is a mononeuropathy that leads to a decrease or complete loss of nerve conduction to the facial muscles. Currently, various physiotherapeutic modalities are described; however, the evidence supporting their effectiveness remains unclear. Therefore, the purpose of this case series was to describe the changes in facial function following the application of a proprioceptive neuromuscular facilitation (PNF) protocol. This case series was conducted with six patients with acute peripheral facial paralysis. Therapeutic goals were established in three stages according to facial function. The Sunnybrook scale and a quantitative evaluation were used to assess mobility, facial symmetry, and the presence of synkinesis. The proposed intervention reported positive changes in the recovery of facial function, with observed reductions in resting asymmetry, increased mobility, and decreased synkinesis.

Keywords: Peripheral facial palsy. Kabat's technique. Physiotherapy. Proprioceptive neuromuscular facilitation.

*Correspondencia:

Carlos R. Palma-Reyes
E-mail: cpalma@enes.unam.mx

Fecha de recepción: 08-11-2024
Fecha de aceptación: 11-02-2025
DOI: 10.24875/ANC.24000017

Disponible en línea: 06-08-2025
Arch Neurocién (Mex). 2025;30(3):155-160
www.archivosdeneurociencias.mx

2954-4122 / © 2025 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La parálisis facial periférica (PFP) es una afección aguda del nervio facial (VII par craneal) que afecta a la conducción nerviosa de los músculos faciales, con una incidencia anual de 11-53 casos por cada 100,000 personas. Afecta por igual a hombres y mujeres, siendo más común entre los 15 y 45 años¹. Resulta en alteraciones sensoriales y motoras como paresia de la musculatura facial², incontinencia oral, dificultad para parpadear, alteraciones del gusto, salivación y lagrimeo; hiperacusia e hipoestesia en el conducto auditivo externo³. El impacto de la parálisis facial puede generar también problemas psicológicos y sociales debido a la desfiguración facial^{4,5}.

Algunas revisiones sistemáticas⁴⁻⁸ mencionan que aplicar ejercicio tempranamente es beneficioso en la recuperación, mejorando principalmente la movilidad, la simetría facial, la función y la disminución de las sincinesias. Sin embargo, el 70% de los pacientes diagnosticados con PFP recibe únicamente tratamiento farmacológico⁹.

La facilitación neuromuscular propioceptiva (FNP) es una modalidad terapéutica que ha mostrado resultados positivos en cuanto a la recuperación de la función facial, logrando una mejoría más rápida en comparación con otras modalidades convencionales como masajes o ejercicios activos frente al espejo². Este concepto terapéutico se centra en el control motor de los movimientos faciales por medio de diversos estímulos propioceptivos con el objetivo de mejorar la respuesta motora mediante la estimulación de los receptores del sistema neuromuscular^{2,10}.

Aunque la FNP ha mostrado resultados favorables en la recuperación de la función facial, existen limitaciones como la combinación con otras modalidades terapéuticas y la reproducibilidad del tratamiento, ya que su aplicación no está claramente descrita⁷⁻¹¹.

El propósito de esta serie de casos fue aplicar una propuesta de tratamiento específica y detallada del concepto de FNP con la finalidad de describir sus efectos en la recuperación de la función facial y contribuir a la comprensión del impacto de la terapia física sobre las secuelas residuales, sin la influencia de otros tratamientos farmacológicos.

Descripción de casos

Para la elaboración de esta serie de casos se utilizaron las directrices establecidas por la guía CARE¹² (*Clinical Case Reporting*) para la presentación de informes de casos clínicos. Participaron seis pacientes con

diagnóstico de PFP aguda con rango de edad de 12-64 años, los antecedentes clínicos se muestran en la tabla suplementaria 1. Se establecieron los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de PFP idiopática en etapa aguda y/o subaguda, con un mínimo de dos semanas de evolución y consentimiento firmado de participación. Como factores de exclusión se consideraron: pacientes con parálisis facial de origen traumático, quirúrgico, oncológico o central, y pacientes que realizaban otros protocolos de tratamiento. Se eliminaron del estudio a aquellos pacientes que no cumplieron con un mínimo de 10 sesiones de tratamiento.

Evaluación clínica

Los pacientes fueron evaluados antes y después del tratamiento. La función facial se evaluó por medio de la escala Daniels, la *Sunnybrook Facial Grading Scale* (SFGS) y la versión modificada del modelo de Hontanilla y Aubá¹³. Para valorar fuerza y movimiento se utilizó la escala Daniels en cinco de las expresiones faciales descritas por la SFGS¹⁴.

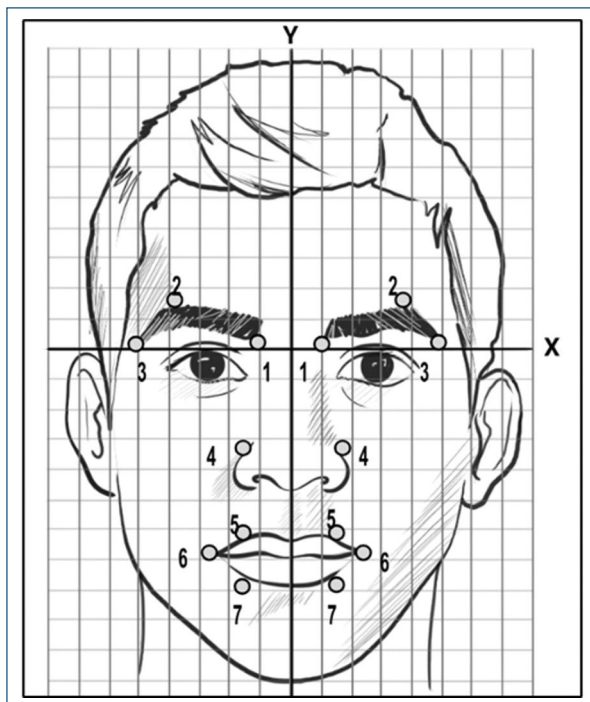
La simetría facial se evaluó con dos instrumentos, la SFGS y el modelo propuesto por Hontanilla y Aubá. La SFGS evalúa la funcionalidad en reposo, el movimiento y la presencia de sincinesias, otorga puntuación mínima de cero (parálisis total) y máxima de 100 (funcionalidad normal). El otro instrumento de valoración de la simetría facial en reposo fue por medio de un método de evaluación cuantitativa utilizando una versión modificada del modelo propuesto por Hontanilla y Aubá¹³ mediante el programa Kinovea y se superpuso la fotografía del paciente en el diagrama de dispersión colocando siete marcadores faciales (Fig. 1). Esto permitió realizar una comparación entre la hemicara derecha e izquierda, se obtuvieron los puntos cardinales de forma individual, tomando como referencia únicamente el eje de la Y de cada uno de estos puntos, ya que una de las características de la PFP es la disfunción motora que resulta en la desfiguración facial.

Intervención

El protocolo de intervención fue diseñado por un fisioterapeuta con formación avanzada en el concepto FNP, el cual tiene como objetivo mejorar la respuesta motora mediante la estimulación de los receptores del sistema neuromuscular, por medio de estimulación propioceptiva (musculares, tendinosos y articulares) y exteroceptiva (receptores cutáneos, visuales, auditivos y vestibulares)¹⁰.

Tabla 1. Categorías de la escala de Daniels para elegir la técnica FNP (facilitación neuromuscular propioceptiva) que aplicar según los objetivos

Categorías de la escala de Daniels	Técnica	Objetivos
0 y 1	Estiramientos repetidos al inicio del rango de movimiento	Facilitar la iniciación del movimiento Mejorar la disposición de los músculos a la contracción Reclutar el mayor número de unidades motoras
2 y 3	Iniciación rítmica	Enseñar el movimiento Facilitar la iniciación del movimiento Mejorar la coordinación y sentido del movimiento Ayudar al paciente a relajarse y/o regular el tono
4	Combinación de isotónicos	Control del movimiento activo Mejorar la coordinación intermuscular Incrementar el rango activo del movimiento Fortalecimiento muscular Entrenamiento funcional y control excéntrico del movimiento

**Figura 1.** Marcadores faciales del análisis cuantitativo de simetría facial por puntos de dispersión. 1, porción medial de la ceja; 2, porción media de la ceja; 3, porción externa de la ceja; 4, ala de la nariz; 5, porción media del labio superior; 6, comisura labial; 7, porción media del labio inferior.

El diseño de este protocolo se basó en los fundamentos del concepto FNP (principios y procesos básicos, técnicas y filosofía), tomando en consideración las deficiencias motoras y principales hallazgos clínicos de la PFP (Tabla 1)¹⁰. Los objetivos terapéuticos se propusieron en tres etapas según la función facial. Para

establecer el estadio de cada paciente, y por lo tanto la técnica que utilizar, al inicio de cada sesión el paciente fue evaluado mediante la escala de Daniels para determinar el grado de fuerza y movilidad de las expresiones faciales utilizando los movimientos descritos por la SFGS.

La intervención terapéutica se realizó dos veces por semana con una duración de 45 minutos, el número de intervenciones fue dependiente de la evolución de cada uno de los pacientes; en cuanto al número de series y repeticiones, se tomó en consideración la capacidad funcional del paciente evitando llegar a la fatiga muscular.

Resultados

Los hallazgos clínicos observados fueron asimetría en reposo y movimiento, sincinesias, lagrimeo, sequedad ocular, signo de Bell positivo y origen idiopático para la PFP.

Con respecto al número de sesiones, se observó variabilidad en la recuperación. Tres de los pacientes (Px3, Px4 y Px5) recibieron 10 sesiones, los pacientes Px1 y Px6 recibieron 20 y el Px2, 15 sesiones. Esta diferencia en el número de sesiones refleja una variabilidad en la respuesta al tratamiento y en la recuperación de cada caso.

Función facial: simetría en reposo, movimiento voluntario y sincinesias

La SFGS mostró una diferencia favorable para todos los pacientes, observándose una mediana en la valoración inicial de 23.5 (rango: 18-48) y final de 89.5

(rango: 72-100) respectivamente, lo que se interpreta con mejoría en los tres dominios de la escala: simetría en reposo, movimiento voluntario y sincinesias.

Los valores de la SFGS individualmente (Tabla 2) mostraron los siguientes valores: Px1 76 pts. (inicial 22-final 98), Px2 43 pts. (inicial 48-final 91), Px3 56 pts. (inicial 27-final 83), Px4 70 pts. (inicial 18-final 88), Px5 77 pts. (inicial 23-final 100) y Px6 48 pts. (inicial 24-final 72).

Análisis de simetría facial

Los resultados del análisis de simetría facial en reposo se presentaron mediante la diferencia en los puntos de dispersión entre el lado izquierdo y derecho de la cara para cada uno de los siete marcadores faciales establecidos (Tabla 2). En todos los pacientes se observó una disminución de los valores en los siete marcadores faciales tras el tratamiento, lo que sugiere que a medida que los valores se acercan a cero, el grado de simetría facial mejora.

El cuadrante superior (marcadores 1, 2 y 3) reportó los siguientes valores: marcador 1 mediana 1I 7.25 (rango: 1.3-21.6) y mediana 1F 0.95 (rango: 0-19.1), el marcador 2 mediana 2I 11.3 (rango: 0.8-43.3) y 2F 1.8 (rango: 0.6-10.6), el marcador 3 mediana 3I 6.05 (rango: 3.0-17.3) y mediana 3F 0.3 (rango: 0-4.2). Estos datos muestran una disminución de la asimetría en las valoraciones finales (1F, 2F y 3F), lo cual indica una mejoría de la simetría facial en reposo de la sección superior de la cara (ojos y cejas).

Los cuadrantes medio (marcador 4) e inferior (marcadores 5, 6 y 7) también presentaron cambios favorables tras la intervención, sin embargo el cuadrante que presentó mayor disminución de los valores finales con respecto a los iniciales fue el superior.

Los resultados obtenidos indican que el paciente Px5 obtuvo la mejor recuperación en términos de función facial, según lo reportado por la SGFS (inicial 23-final 100). En cuanto al análisis de simetría facial en reposo, el paciente Px1 mostró el mayor beneficio en la medición posterior al tratamiento, con marcadores FNP: 1 (20.4-1.3), 2 (21.6-2.7), 3 (6.0-0), 4 (3.6-0), 5 (6.0-0.6), 6 (12-0.6) y 7 (2.4-0.6) (Tabla 2). Por otro lado, el paciente Px6 presentó la mayor asimetría facial inicial (1I 21.6, 2I 43.3, 3I 17.3, 4I 23.8, 5I 10.8, 6I 32.4 y 7I 6.4).

Discusión

El presente estudio apoya y contribuye con la eficacia de la intervención FNP, especialmente en aquellos

Tabla 2. Resultados de evaluación de la función facial: análisis cuantitativo de simetría facial y SFGS

PX	Número de sesiones	Puntaje de SFGS			Análisis cuantitativo de simetría facial													
		Inicial	Final	Dif	C. sup							C. med			C. inf			
					1I	1F	2I	2F	3I	3F	4I	4F	5I	5F	6I	6F	7I	7F
1	20	22	98	76	20.4	1.3	21.6	2.7	6.0	0	3.6	0	6.0	0.6	12	0.6	2.4	0.6
2	15	48	91	43	1.3	0	8.3	0.6	6.1	0	3.3	0.5	1.1	0	0	0	2.2	0.6
3	10	27	83	56	3.0	0.5	1.8	0.9	3.0	0	4.2	0.2	4.2	0	4.2	0	1.8	0
4	10	18	88	70	10.6	1.7	14.3	9.3	14	3.9	6.0	0	6.8	1.8	11.3	1.8	6.0	2.5
5	10	23	100	77	3.9	0.6	0.8	0.6	3.7	0.6	1.7	0.2	0.4	0	1.5	0	1.4	0.6
6	20	24	72	48	21.6	19.1	43.3	10.6	17.3	4.2	23.8	4.2	10.8	4.2	32.4	4.2	6.4	4.2
Mediana		23.5	89.5	63	7.25	0.95	11.3	1.8	6.05	0.3	3.9	0.2	5.1	0.3	7.75	0.3	2.3	0.6

C. inf: cuadrante inferior (boca); C. med: cuadrante medio (nariz); C. sup: cuadrante superior (ceja y ojos); Px: número de paciente; SFGS: Sunnybrook facial grading scale.

pacientes con un grado inicial de fuerza facial bajo (0-1 según la escala de Daniels), con la incorporación de técnicas como los estiramientos repetidos al inicio del rango de movimiento, que a pesar de su controversia por la ausencia de husos neuromusculares parece haber contribuido positivamente a la mejora en la activación neuromuscular. Además de una recuperación de la función facial en un menor número de sesiones y con mayor mejora en comparación con estudios previos.

Un ensayo clínico realizado por Kumar et al.¹⁵ empleó las mismas técnicas utilizadas en este estudio (inicio rítmica, estiramientos repetidos y combinación de isotónicos), combinadas con otras modalidades terapéuticas en las que se reportan resultados efectivos al utilizar SFGS como método de medición, obteniendo un promedio inicial de 18.2 puntos y final de 67.4 puntos tras 24 sesiones. Khanzada et al.¹⁶ realizaron un estudio con la aplicación FNP en combinación con terapia de electroestimulación, reportaron resultados favorables, mostrando mejoría de un promedio inicial de 27 puntos al promedio final de 81.5 puntos con una duración de tres semanas. En este estudio se observaron mejores resultados, con un promedio final de 88.6 en un menor número de sesiones (14 sesiones promedio), aplicando únicamente FNP.

Monini et al.⁹ y Barbara et al.¹¹ evaluaron la recuperación de la función facial mediante la escala de House-Brackmann, en la que ambos describen el mismo modelo de intervención dividiendo el rostro en tres secciones. Utilizaron los principios de estiramiento, resistencia, contacto manual y comando verbal, obteniendo mejores resultados en el grupo FNP, del cual se menciona que los pacientes tenían 20 veces más probabilidades de mejorar tres grados o más en comparación con aquellos pacientes que solo recibieron tratamiento farmacológico.

En el presente estudio de casos se propuso un protocolo basado en el concepto FNP como único método de intervención. Este plantea detalladamente la propuesta de intervención en tres diferentes fases, utilizando para cada fase una técnica específica con el propósito de brindar un abordaje replicable y factible. Sin embargo, la aplicación de la técnica estiramientos repetidos genera controversia y nos reservamos el recomendar su aplicación bajo el criterio de quienes la apliquen, ya que actualmente se sabe que la musculatura facial carece de propioceptores especializados como los husos neuromusculares y órgano tendinoso de Golgi. A pesar de esto, fue una de las fases en las que mejores resultados se observaron en músculos con un grado de fuerza inicial de 0-1 en escala de

Daniels. Se postula que posiblemente haya existido una mejoría en la activación neuromuscular gracias a la presencia de mecanorreceptores cutáneos que se han descrito recientemente en estudios histológicos¹⁷⁻¹⁹ y que al parecer tienen un papel importante en la función propioceptiva de los músculos craneofaciales.

Conclusión

Con base en los resultados descritos en la presente serie de casos, se observaron cambios positivos en la recuperación de la función facial con la intervención FNP aplicada: reducción en la asimetría facial en reposo, incremento de la movilidad y ausencia de sincinesias. Se requieren más estudios para validar su eficacia.

Contribución de los autores

C.R. Palma-Reyes contribuyó en todos los procesos según la taxonomía de CRediT. K.P. Navarro-Arias contribuyó en la curación de datos, investigación, metodología, *software* y escritura-borrador original según la taxonomía de CRediT. J.E. Barrera-Reséndiz contribuyó en el análisis formal, visualización, metodología y escritura-validación revisión todos los procesos según la taxonomía de CRediT. A.C. Cintra-Viveiro contribuyó en la validación y escritura-validación revisión según la taxonomía de CRediT.

Financiamiento

La presente investigación no recibió ningún tipo de financiamiento de agencias de los sectores público, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han

seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/ANC.24000017. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado *online* para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Referencias

1. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y Tratamiento del adulto con parálisis de Bell en el primer y segundo nivel de atención. Ciudad de México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2017.
2. Marotta N, Demeco A, Inzitari MT, Caruso MG, Ammendolia A. Neuromuscular electrical stimulation and shortwave diathermy in unrecovered Bell palsy. *Medicine*. 2020;99(8):e19152.
3. Cappeli AJ, Ruben de Carvalho Nunes H, Orsi Gameiro MD, Bazan R, Luvizutto GJ. Main prognostic factors and physical therapy modalities associated with functional recovery in patients with peripheral facial paralysis. *Fisioter Pesqui*. 2020;27(2):180-7.
4. Cardoso Silva M, Tavares Oliveira M, Azevedo-Santos IF, Melo de Santana J. Effect of proprioceptive neuromuscular facilitation in the treatment of dysfunctions in facial paralysis: a systematic literature review. *Braz J Phys Ther*. 2022;26(6):100454.
5. Granero-Pérez M, Martí-Amela AB. Fisioterapia en parálisis facial idiopática. Revisión sistemática. *Fisioterapia*. 2020;43(2):85-95.
6. Khan AJ, Szczepura A, Palmer S, Bark C, Neville C, Thomson D, et al. Physical therapy for facial nerve paralysis (Bell's palsy): an updated and extended systematic review of the evidence for facial exercise therapy. *Clin Rehabil*. 2022;36(11):1424-49.
7. Shi J, Lu D, Chen H, Shu M, Xu Y, Qian J, et al. Efficacy and safety of pharmacological and physical therapies for Bell's palsy: a Bayesian network meta-analysis. *Front Neurol*. 2022;13:868121.
8. La Touche R, Escalante K, Linares MT, Mesa J. Efectividad del tratamiento de fisioterapia en la parálisis facial periférica. Revisión sistemática. *Rev Neurol*. 2008;46(12):714-8.
9. Monini S, Iacolucci CM, Di Traglia M, Lazzarino AI, Barbara M. Ruolo della riabilitazione Kabat nella paralisi del nervo facciale: studio randomizzato su casi severi di paralisi di Bell. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2016;36(4):282-8.
10. Beckers D, Buck M. PNF in Practice, an illustrated guide. 5th ed. Berlin: Springer; 2021.
11. Barbara M, Antonini G, Vestri A, Volpini L, Monini S. Role of Kabat physical rehabilitation in Bell's palsy: a randomized trial. *Acta Otolaryngol*. 2010;130(1):167-72.
12. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D; CARE Group. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013201554.
13. Hontanilla B, Aubá C. Automatic three-dimensional quantitative analysis for evaluation of facial movement. *J Plast Reconstr Amp Aesthet Surg*. 2008;61(1):18-30.
14. Lazim NM, Ismail H, Halim SA, Othman NAN, Haron A. Comparison of 3 grading systems (house-brackmann, sunnysbrook, sydney) for the assessment of facial nerve paralysis and prediction of neural recovery. *Medeni Med J*. 2023;38(2):111-9.
15. Kumar C, Bagga TK. Comparison between proprioceptive neuromuscular facilitation and neuromuscular re-education for reducing facial disability and synkinesis in patients with Bell's palsy: a randomized clinical trial. *Int J Phys Med Rehabil*. 2015;3(4):1-8.
16. Khanzada K, Gondal Ijaz MJ, Qamar MM, Basharat A, Ahmad W, Ali S. Comparison of efficacy of Kabat rehabilitation and facial exercises along with nerve stimulation in patients with Bell's palsy. *BLDE University Journal of Health Sciences*. 2018;3(1):31-5.
17. Tereshenko V, Maierhofer U, Dotzauer DC, Laengle G, Schmoll M, Festin C, et al. Newly identified axon types of the facial nerve unveil supplemental neural pathways in the innervation of the face. *J Adv Res*. 2023;44(43):135-47.
18. Tereshenko V, Maierhofer U, Dotzauer DC, Laengle G, Potilikou O, Carrero Rojas G, et al. Axonal mapping of the motor cranial nerves. *Front Neuroanat*. 2023;17:1198042.
19. Cattaneo L, Pavesi G. The facial motor system. *Neurosci Amp Biobehav Rev*. 2014;38:135-59.

Respuesta carta al Editor. Más allá de las palabras: afasia primaria progresiva, un abordaje semiológico

Response letter to the Editor. Beyond words: primary progressive aphasia, a semiological approach

Manuel M. Ambiado-Lillo 

Facultad de Ciencias de la Salud, Fonoaudiología, Universidad Arturo Prat, Iquique, Chile

Sr. Editor,

Con relación a la carta titulada *Más allá de las palabras: afasia primaria progresiva, un abordaje semiológico*¹, quiero hacer las siguientes precisiones, las cuales si bien son breves, permiten una mejor discriminación en el proceso diagnóstico.

Sobre el «paso 1: discurso espontáneo», se expresa que la apraxia del habla (AdH) es un elemento característico de la afasia progresiva primaria (APP) variante no fluente. Sin embargo, se debe precisar que más que un elemento constituyente de la APP, se debe considerar como una entidad nosológica independiente y concomitante. Entendiendo que las afasias se orientan a las habilidades lingüísticas y la apraxia del habla a un proceso de programación neuromotora². Por lo que si una persona presenta de forma prominente características de apraxia del habla (como errores inconsistentes al hablar, mejora en la expresión frente a estímulos automatizados como decir su nombre o los días de la semana) y en menor medida componentes afásicos, el diagnóstico más adecuado sería el de AdH progresiva en lugar de APP³.

En el ejemplo de solicitud de sílabas alternantes/pa/-/ta/-/ka/, más que al discurso, la actividad se orienta al plano de la ejecución neuromotora, específicamente al componente de coordinación del movimiento, alternando ejecuciones intraorales anteriores (/pa/), medias (/ta/) y posteriores (/ka/), tarea clásica para establecer una subclasificación de disartria⁴.

Al abordar con especificidad estos dos puntos, se facilita el diagnóstico y la discriminación entre concomitancias de dos sistemas completamente diferenciados como el lingüístico y el neuromotor.

Finalmente, y en línea con la propuesta de Mesulam⁵, quien ha sido pionera en la inclusión de la etiqueta diagnóstica, se deben considerar como esenciales los tres criterios para establecer el diagnóstico de APP de forma adecuada. En primer lugar, debería haber una alteración del lenguaje que interfiera con el uso o la comprensión discursiva; en segundo lugar, el estudio neurológico debe determinar que la enfermedad es neurodegenerativa y, por tanto, progresiva; en tercer lugar, la afasia debería surgir de forma relativamente aislada, sin déficits equivalentes de comportamiento o memoria episódica⁶.

Referencias

1. Medina-Rioja R, Saldivar-Dávila S, Reyes-Méndez C, Charaf-Kapellmann F, Ruiz-García R. Más allá de las palabras: afasia primaria progresiva, un abordaje semiológico. Arch Neurociencias. 2024;29(3):117-20.
2. Dang J, Graff-Radford J, Duffy JR, Utianski RL, Clark HM, Stierwalt JA, et al. Progressive apraxia of speech: delays to diagnosis and rates of alternative diagnoses. J Neurol. 2021;268(12):4752-8.
3. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Senjem ML, Master AV, et al. Characterizing a neurodegenerative syndrome: primary progressive apraxia of speech. Brain. 2012;135(Pt 5):1522-36.
4. Duffy JR. Motor speech disorders: substrates, differential diagnosis, and management. 4th ed. St. Louis: Elsevier; 2020.
5. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. Ann Neurol. 1982;11(6):592-8.
6. Mesulam MM. Primary progressive aphasia and the left hemisphere language network. Dement Neurocogn Disord. 2016;15(4):93-102.

Correspondencia:

Manuel M. Ambiado-Lillo
E-mail: mambiado@unap.cl

Fecha de recepción: 09-12-2024
Fecha de aceptación: 22-01-2025
DOI: 10.24875/ANC.24000024

Disponibile en línea: 07-07-2025
Arch Neurocién (Mex). 2025;30(3):161
www.archivosdeneurociencias.mx