

e-ISSN: 2954-4122

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

Archivos de Neurociencias

Volumen 31. Número 2, Abril-Junio 2026

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

Departamento de 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

Raúl Medina Rioja

Urgencias Neurológicas, Demencias y Enfermedades
Neurodegenerativas

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
Ciudad de México, México

Leonardo Tariciotti

1. Neurosurgery Consultant, Department of Neurosurgery
IRCCS Humanitas Research Hospital
Rozzano, Italia

2. Adjunct Research Associate, Department of Neurosurgery
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia, EE.UU.

Gerardo Yoshiaki Guinto Nishimura

1. Jefe de Quirófano de Neurocirugía
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
Ciudad de México, México

2. Profesor Adjunto de Cirugía de Base de Cráneo y Endoneurocirugía
Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad de México, México

J. Manuel Revuelta Barbero

Director asociado, Laboratorio de Base de Cráneo,
Departamento de Neurocirugía
Emory University
Atlanta, EE.UU.

Ulises Coffeen

Laboratorio de Neurofisiología Integrativa, Unidad de Investigación
en Neurociencias
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz
Ciudad de México, México

Ramiro Gilberto Ruiz García

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
Ciudad de México, México
Erwin Chiquete Anaya

Departamento de Neurología y Psiquiatría
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
Ciudad de México, México

Edgar Alejandro Castillo Vargas

Departamento de Neurofisiología
Hospital General 450 Durango, Universidad Autónoma de Durango
Durango, México

Idarmis Brisseida Reyes Cortés

Neurología Vascular y Endovascular
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente
Guadalajara, Jal. México

Luis Rafael Moscote Salazar

Grupo Colombiano de Investigación Clínica en Neurointensivismo
Colombia

Ignacio Mesina

Postdoctoral Research Fellow
Rady Children's Health Orange County
California, EE.UU.

Javier Andrés Galnares Olalde

Hospital Ángeles Lomas
Huixquilucan, Edo. de México, México

Editores Eméritos

Dr. Guido Belsalco^(†)

Editor Fundador (1966-1974)
Especialista en Psiquiatría
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
Ciudad de México, México

Dr. Francisco Escobedo Ríos^(†)

Ex Editor en Jefe de la Revista del Instituto Nacional de Neurología (1974-1980)
Neurocirujano
Director General
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (1970-1982)
Ciudad de México, México

Dr. Francisco Rubio Donnadiou

Editor en Jefe de Archivos de Neurociencias (1980-1990)
Neurólogo
Exdirector del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
Ciudad de México, México

Dr. Fernando Barinagarrementeria Aldatz

Editor en Jefe de Archivos de Neurociencias (1990-1995)
Neurólogo
Especialista en Enfermedad Vascular Cerebral
Ciudad de México, México

Dra. Fernanda Texeira

Ex Editora en Jefe de Archivos de Neurociencias. (1996-1999)
Médica Patóloga
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
Ciudad de México, México

Dra. Teresa Corona Vázquez

Médico adscrito a la Subdirección de Consulta Externa del INNNMVS
Investigadora Emérita Nacional SNI e Investigadora del Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
Ciudad de México, México

Dr. Julio Sotelo Morales

Investigador Emérito del SIN
Investigador Emérito de la Secretaría de Salud
Jefe del Laboratorio de Neurología Experimental
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
Ciudad de México, México

Dr. José Humberto Mateos Gómez^(†)

Ex Editor en Jefe de Archivos de Neurociencias (2001-2009)
Neurocirujano
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
Ciudad de México, México

Dr. José de Jesús Flores Rivera

Ex Editor en Jefe de Archivos de Neurociencias (2010-2018)
Médico especialista en Enfermedades Desmielinizantes
Maestría en Investigación Clínica y Formación,
Hospital Clínic de Barcelona
Neurólogo Adscrito, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN)

Dr. Ricardo Colin

Ex Editor en Jefe de Archivos de Neurociencias (2018 a 2021)
Especialista en Psiquiatría
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
Ciudad de México, México

Dr. Jesús Ramírez Bermúdez

Ex Editor en Jefe de Archivos de Neurociencias (2021-2022)
Especialista en Psiquiatría
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
Ciudad de México, México

Dr. Ivan Pérez Neri

Ex Editor en Jefe de Archivos de Neurociencias (2022 a 2024)
Investigador en Ciencias Médicas
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>



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

Permalyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permalyer@permalyer.com



www.permalyer.com

ISSN: 2954-4122
Ref.: 11743AMEX262

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, fotocopiado, 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.

© 2026 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permalyer.

Archivos de Neurociencias

Volumen 31. Número 2, Abril-Junio 2026

www.archivosdeneurociencias.mx

Contenido

EDITORIAL

Consciencia de déficit en pacientes con lesiones neurológicas: breve apunte histórico

Alberto García-Molina

47

ARTÍCULOS ORIGINALES

Desarrollo del índice de disfunción sináptica y su asociación con beta-amiloide en etapas preclínicas de enfermedad de Alzheimer

Alberto Guevara-Tirado

49

La relación entre idioma primario y desenlaces en el corto plazo en pacientes con hematomas subdurales no agudos

Ignacio Mesina-Estarrón, Daniela Limbania, Azra Gül y Kevin Huang

56

REPORTE DE CASO

Linfoma intravascular de células B grandes como simulador de vasculitis primaria del sistema nervioso central

Juan S. Saavedra-Moreno, Duvan A. Jiménez-Trespacios, Andrea C. Ibáñez-Acosta, Valentina Serna-Loaiza, Lisseth Triviño-Charry, Reydmir López, y Gabriel J. Varela-Aguirre

64

SÍNTESIS DE EVIDENCIAS

Receptor CB1 y obesidad: de la controversia del rimonabant a las nuevas perspectivas terapéuticas

Jovana Díaz-Luis, Felipe Patricio, Jessica Camargo-Meneses, Aleidy Patricio-Martínez y Daniel Limón

69

Depresión en la vejez como un síndrome de desconexión: una síntesis realista RAMESES de correlatos neurocognitivos y neurofuncionales

Jorge D. López-Sánchez, Dora E. Granados-Ramos y Blandina Bernal-Morales

80

Consciencia de déficit en pacientes con lesiones neurológicas: breve apunte histórico

Deficit awareness in patients with neurological lesions: a brief historical note

Alberto García-Molina 

Área de Neuropsicología, Hospital de Neurorrehabilitación Institut Guttmann, Badalona, Barcelona, España; Facultad de Psicología, Departamento de Psicología Clínica y de la Salud, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España; Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España; Facultad de Psicología, Centro de Estudios en Neurociencia Humana y Neuropsicología, Universidad Diego Portales, Santiago de Chile, Chile

Introducción

La consciencia es un concepto multifacético que, de forma práctica y simplificada, se divide en dos componentes: nivel de consciencia y contenido de consciencia¹. El nivel de consciencia («estar consciente»; en inglés *arousal* o *wakefulness*) es la capacidad para despertar y mantener el ritmo sueño-vigilia. El contenido de la consciencia («ser consciente»; en inglés *awareness*) es la disposición para aunar los diferentes estímulos sensoriales y crear el conocimiento que permite a la persona darse cuenta de sí misma y de su estado (como ente separado e independiente del entorno).

En la práctica clínica es habitual encontrar pacientes con lesiones neurológicas que presentan una alteración del contenido de la consciencia («ser consciente») y no son capaces de percibir los déficits que presenta –o aparentan no percibirlos–. Algunos, incluso, niegan lo que es indiscutible para el observador. En otros casos, tienen cierta consciencia, pero se muestran indiferentes². El objetivo de este artículo es realizar una breve revisión histórica sobre la consciencia de déficit en pacientes con lesiones neurológicas.

Historia

En torno al año 63 d. C., Séneca realizó una de las primeras descripciones de una alteración de la

consciencia de déficit: «esa mujer (...) perdió súbitamente la vista, y te contaré una cosa increíble, pero bien cierta: ignora que está ciega»³. Sin embargo, el inicio de su estudio científico no tiene lugar hasta la segunda mitad del siglo XIX.

En 1874, Carl Wernicke señaló que es habitual que los pacientes con afasia sensorial no sean conscientes de sus errores lingüísticos, puesto que no tratan de corregirlos⁴. Once años después, Constantin von Monakow escribió sobre un paciente con ceguera cortical que «no es en absoluto consciente de su ceguera, mientras que hace alusiones conmovedoras a su fragilidad y estupidez senil y, de vez en cuando, insinúa el pronto final de su vida»⁵. Joseph Jules Dejerine presenta, en 1893, un caso de características similares: «Aunque ya no distingue nada, no quiere admitir su ceguera. (...) Cuando se le convence de su error, se disculpa diciendo que tiene una lágrima en el ojo que le impide ver bien»⁶.

En 1899, Gabriel Anton describió a una paciente que manifestaba una clara disociación entre su incapacidad para percibir que no veía y su preocupación por las dificultades lingüísticas derivadas del cuadro clínico que presentaba⁷. Esta disociación, según Anton, demuestra que la consciencia de déficit no es un fenómeno unitario y que puede manifestarse de forma fragmentada –tal como ya insinuaba Von Monakow en su artículo de 1885–. Con relación al origen de la inconsciencia de la

Correspondencia:

Alberto García-Molina
E-mail: agarciam@guttmann.com

Fecha de recepción: 30-01-2026
Fecha de aceptación: 08-04-2026
DOI: 10.24875/ANC.26000004

Disponible en línea: 22-07-2026
Arch Neurocién (Mex). 2026;31(2):47-48
www.archivosdeneurociencias.mx

2954-4122 / © 2026 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/>).

ceguera cortical, sugiere que está causada por la desconexión de los lóbulos occipitales del resto del cerebro. Asimismo, indica que los pacientes rechazan la idea de que están ciegos porque continúan *viendo* a través de los sistemas visuales subcorticales.

A principios del siglo XX, Adolf Meyer señaló que las alteraciones de la consciencia de déficit no son patrimonio exclusivo de las lesiones neurológicas vasculares, sino que también pueden originarse tras lesiones traumáticas. Meyer describió a un operador de molino que, después de golpearse en la cabeza, atribuía sus dificultades laborales a que otros trabajadores «le ponen cosas en el camino»⁸.

En 1914, Joseph Babinski acuña el término «anosognosia» para referirse al desconocimiento que algunos pacientes tienen para percatarse de su hemiplejía. Paralelamente, propone el vocablo «anosodiaforia» para designar la indiferencia afectiva que algunos de ellos manifiestan ante su parálisis⁹. En la literatura científica germánica de finales del siglo XIX y principios del siglo XX, diversos autores describen casos de pacientes con lesiones neurológicas que no son capaces de reconocer su hemiplejía: Müller (1892), Anton (1893), Pick (1898) y Zingerle (1913), por citar algunos.

Desde una perspectiva eminentemente orgánica, autores como Anton, Meyer y Babinski consideran que la incapacidad de los pacientes para percibir sus déficits es consecuencia directa de sus lesiones neurológicas. Otros autores, enmarcados en diferentes corrientes psicológicas, creen que se derivan del uso de mecanismos adaptativos para hacer frente a la discapacidad sobrevenida tras el daño cerebral. El propio Babinski indica que «sabemos que muchos enfermos, por coquetería o por amor propio, tratan de ocultar los trastornos que padecen»⁹.

En 1925, Heinz Hartmann y Paul Schilder –influidos por las ideas psicoanalíticas de Freud– plantean que la dificultad para reconocer la presencia de un déficit no se explica, necesariamente, por la lesión neurológica, sino que deriva de una respuesta motivacional del paciente¹⁰. Según estos autores, excluyen de su consciencia la presencia inadmisibles del déficit mediante mecanismos de defensa de base orgánica –Freud argumenta que la consciencia humana dispone de un «sistema de filtrado» que mantiene *fuera* de la consciencia los pensamientos desagradables que pueden dañar la autoimagen–. En un artículo posterior, Schilder señalaba que «es sorprendente lo poco que los pacientes se preocupan por sus lesiones en la cabeza»¹¹ –idea alineada con el concepto de anosodiaforia propuesto por Babinski–. Kurt Goldstein cree que este trastorno es un dispositivo adaptativo, cuyo objetivo es evitar una

reacción catastrófica ante la presencia de un déficit que puede alterar la capacidad de supervivencia de la persona. En su obra *The Organism* escribe: «nos encontramos ante reacciones biológicas aparentemente bastante normales ante un defecto muy grave»¹².

A mediados de la década de 1950, Edwin Weinstein y Robert Kahn proponen que el estado de la función cerebral determina el patrón en el que se expresa y se mantiene la negación, y en cierta medida las circunstancias que lo provocan¹³. Según estos autores, las lesiones neurológicas proporcionan un entorno funcional alterado en el cual el paciente puede negar cualquier cosa que siente que está mal.

Comentario final

Históricamente, las alteraciones de la consciencia de déficit se han explicado mediante dos hipótesis –aparentemente antagónicas–: una de naturaleza biológica y otra psicológica. La hipótesis biológica es la que actualmente cuenta con mayor respaldo. Se considera que las alteraciones de la consciencia de déficit constituyen un cuadro clínico multidimensional, de origen neurológico, que genera una serie de déficits específicos, con múltiples niveles de complejidad y gravedad, a partir del deterioro de sistemas de monitorización anatómo-funcionales discretos responsables del control y la monitorización de procesos cerebrales concretos (motores, sensoriales, atencionales, lingüísticos, mnésicos, etc.)¹⁴.

Referencias

1. Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma. 3rd ed. Philadelphia: F.A. Davis; 1982.
2. Prigatano GP. Disturbances in higher order consciousness encountered in neuropsychological rehabilitation and assessment. J Int Neuropsychol Soc. 2024;30:913-22.
3. Séneca. Cartas a Lucilio. Epístolas escogidas. Edición de Dasso Saldívar. Barcelona: Ariel; 2018.
4. Wernicke C. Der Aphasische Symptomencomplex: Eine Psychologische Studie Auf Anatomischer Basis. Breslau: Cohn & Weigert; 1874.
5. von Monakow C. Experimentelle und Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Beziehungen der Sogennanten Sehsphäre zu den Infracorticalen Opticuscentren und Zum N. opticus. Arch Psychiatr Nervenkr. 1885;16:151-99, 317-52.
6. Dejerine JJ, Vialat N. Sur un cas de cécité corticale diagnostiquée pendant la vie et confirmée par l'autopsie. C. R. Soc. Biol. 1893;45:983-7.
7. Anton G. Ueber die Selbstwahrnehmung der Herderkrankungen des Gehirns durch den Kranken bei Rindenblindheit und Rindentaubheit. Arch Psychiatr Nervenkr. 1899;32:86-127.
8. Meyer A. The anatomical facts and clinical varieties of traumatic insanity. Am J Insanity. 1904;60:373-441.
9. Babinski J. Contribution à l'étude des troubles mentaux dans l'hémiplégie organique cérébrale (anosognosie). Rev Neurol (Paris). 1914;27:845-8.
10. Hartmann H, Schilder PF. Zur Psychologie Schädelerverletzter. Arch F Psychiatr. 1925;75:287-300.
11. Schilder P. Psychic disturbances after head injuries. Am J Psychiatry. 1934;91:155-88.
12. Goldstein K. The organism: a holistic approach to biology derived from pathological data in man. Salt Lake City: American Book Publishing; 1939.
13. Weinstein EA, Kahn RL. Denial of illness: symbolic and physiological aspects. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1955.
14. Morin A. The "self-awareness-anosognosia" paradox explained: how can one process be associated with activation of, and damage to, opposite sides of the brain? Laterality. 2017;22:105-19.

Desarrollo del índice de disfunción sináptica y su asociación con beta-amiloide en etapas preclínicas de enfermedad de Alzheimer

Development of the synaptic dysfunction index and its association with beta-amyloid in preclinical stages of Alzheimer's disease

Alberto Guevara-Tirado 

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

Resumen

Antecedentes: La disfunción sináptica es un evento temprano en Alzheimer y puede estar relacionada con depósitos de beta-amiloide en etapas preclínicas. **Objetivo:** Desarrollar el índice de disfunción sináptica (IDSyn) y evaluar su asociación con beta-amiloide. **Método:** Estudio analítico con datos secundarios ($n = 375$). Se aplicó análisis de componentes principales (ACP) para derivar el IDSyn a partir de neurogranina, SNAP25, SYT1 y GAP43. Se analizaron asociaciones con beta-amiloide y se evaluó la capacidad discriminativa con curvas ROC. **Resultados:** El ACP explicó el 86.7% de la variabilidad, con neurogranina, SYT1 y GAP43 como principales contribuyentes. La presencia de beta-amiloide se asoció con mayor IDSyn ($p < 0.001$), especialmente en valores elevados (OR: 16.65; IC 95%: 3.80-72.87). La curva ROC mostró buena capacidad discriminativa (AUC: 0.794). **Conclusión:** El IDSyn cuantifica la disfunción sináptica y se asocia con valores elevados de beta-amiloide.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer. Péptidos beta-amiloides. Transmisión sináptica. Análisis de componente principal. Diagnóstico precoz.

Abstract

Background: Synaptic dysfunction is an early event in Alzheimer's disease and may be related to amyloid-beta deposits in preclinical stages. **Objective:** To develop the Synaptic Dysfunction Index (IDSyn) and evaluate its association with amyloid-beta. **Method:** Analytical study with secondary data ($n = 375$). Principal Component Analysis (PCA) was applied to derive the IDSyn from neurogranin, SNAP25, SYT1, and GAP43. Associations with amyloid-beta were analyzed, and discriminatory capacity was assessed with ROC curves. **Results:** PCA explained 86.7% of the variability, with neurogranin, SYT1, and GAP43 as the main contributors. The presence of amyloid-beta was associated with higher IDSyn ($p < 0.001$), especially at high levels (OR: 16.65; 95% CI: 3.80-72.87). The ROC curve showed good discriminatory ability (AUC: 0.794). **Conclusion:** IDSyn quantifies synaptic dysfunction and is associated with elevated beta-amyloid levels.

Keywords: Alzheimer disease. Amyloid beta-peptides. Synaptic transmission. Principal component analysis. Early diagnosis.

Correspondencia:

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

Fecha de recepción: 17-03-2025
Fecha de aceptación: 22-07-2025
DOI: 10.24875/ANC.25000017

Disponible en línea: 06-03-2026
Arch Neurocién (Mex). 2026;31(2):49-55
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

La disfunción sináptica es un proceso clave en el desarrollo temprano de la enfermedad de Alzheimer (EA), incluso antes de la aparición de síntomas clínicos¹. En las etapas preclínicas, la acumulación de beta-amiloide (A β) en el cerebro altera la comunicación neuronal y compromete la plasticidad sináptica², lo que sugiere que los biomarcadores sinápticos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden ser herramientas valiosas para la detección temprana de la enfermedad.

Entre los biomarcadores más relevantes, la neurogranina se asocia con la plasticidad sináptica y su aumento en el LCR indica mayor disfunción sináptica y progresión de la EA³; la/el SNAP25 (*synaptosomal-associated protein 25 kDa*), que es una proteína presináptica esencial para la exocitosis de vesículas sinápticas y la liberación de neurotransmisores, se encuentra reducida en el tejido cerebral y elevada en el LCR, lo que refleja pérdida sináptica⁴; la sinaptotagmina-1 (SYT1), involucrada en la regulación del proceso de fusión de vesículas sinápticas⁵, se altera en la EA, afectando la transmisión sináptica, y la proteína 43 asociada al crecimiento (GAP-43), un marcador de plasticidad y regeneración neuronal, también muestra cambios asociados con déficits cognitivos⁶.

Aunque estos biomarcadores han demostrado ser útiles, su interpretación individual es compleja debido a que reflejan distintos aspectos de la función sináptica. Para abordar esta limitación, el objetivo de esta investigación fue desarrollar un índice de disfunción sináptica (IDSyn) mediante análisis de componentes principales (ACP), integrando por cuatro biomarcadores sinápticos en una sola medida cuantitativa basada en el punto de corte de este IDSyn. El desarrollo de este índice podría proporcionar una herramienta más precisa para la identificación de alteraciones sinápticas y facilitar estrategias de diagnóstico temprano y monitoreo de la progresión de la EA.

Métodos

Diseño y población de estudio

Estudio analítico y transversal basado en datos provenientes de un repositorio internacional de acceso abierto de datos de investigación. La base de datos utilizada fue generada a partir del estudio original de Suárez-Calvet, titulado *CSF synaptic biomarkers in the preclinical stage of Alzheimer's disease and their association with MRI and PET markers of neurodegeneration*. Los datos

de ese estudio incluyeron biomarcadores sinápticos obtenidos del LCR y la presencia de proteína A β detectada mediante LCR y/o tomografía por emisión de positrones (PET)⁷. Cabe destacar que la base secundaria disponible no incluía datos sociodemográficos ni clínicos, ni las concentraciones exactas de A β . La población analizada estuvo conformada por 396 adultos cognitivamente sanos, con o sin presencia de proteína A β en LCR y/o PET.

Se ha revisado y seguido las directrices STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*) para estudios transversales, y se realizaron las modificaciones necesarias para asegurar el cumplimiento de estas recomendaciones.

Variables y mediciones

La presencia de proteína A β se clasificó en tres grupos: 1) A β -negativo (LCR A β 42/40 negativo y A β PET < 30 centiloideas); 2) baja carga de A β (LCR A β 42/40 positivo, pero PET A β < 30 centiloideas), y 3) positivo (LCR A β 42/40 positivo y A β PET $\geq$ 30 centiloideas).

Posteriormente, los participantes se agruparon en dos cohortes: ausencia (A β -negativo) y presencia de A β (incluyendo baja y alta carga). Sin embargo, con el objetivo de explorar el efecto diferencial de la magnitud de la acumulación, también se utilizó posteriormente una categorización en tres niveles (ausencia, baja carga y alta carga de A β) para los análisis comparativos del IDSyn. Esta decisión metodológica permite evaluar si existe una relación dependiente de la dosis entre los valores de A β y la disfunción sináptica.

La variable dependiente fue el IDSyn, calculado a partir de las cargas factoriales de los biomarcadores sinápticos mediante ACP. Las variables independientes incluyeron las concentraciones de neurogranina (pg/ml), SYT1 (pM), SNAP25 (pM) y GAP-43 (pM), medidas en muestras de LCR.

Análisis estadístico

Se aplicó un ACP para calcular el IDSyn a partir de los biomarcadores sinápticos. Posteriormente, se evaluó la capacidad discriminativa del IDSyn para identificar la presencia de valores elevados de proteína A β mediante un análisis de curva ROC. Se determinó el área bajo la curva (AUC), y se seleccionó un punto de corte para clasificar a los participantes según disfunción sináptica alta o baja.

Se construyó un IDsyn compuesto mediante ACP incluyendo biomarcadores sinápticos en LCR: neurogranina, GAP-43, SNAP-25 y SYT1. El primer componente principal fue retenido como índice resumen, dado que explicó la mayor proporción de la varianza conjunta.

Para fines analíticos, el posteriormente IDsyn se dicotomizó empleando un punto de corte determinado por análisis de la curva ROC, utilizando como variable de referencia la presencia de A β en LCR. El punto de corte óptimo identificado fue de 3,400 unidades, el cual maximizó la sensibilidad y especificidad para discriminar entre presencia y ausencia de A β . A partir de este umbral, se clasificó a los participantes en dos grupos: alta disfunción sináptica (IDsyn $\geq$ 3,400) y baja disfunción sináptica (IDsyn < 3,400).

Consideraciones éticas

Los datos utilizados provienen de una base de acceso abierto, bajo la licencia Creative Commons (CC0), lo que garantiza su reutilización sin restricciones y sin incluir información confidencial o identificable de los participantes. La información complementaria, incluida la base de datos, se encuentra disponible en el siguiente enlace: <https://datadryad.org/dataset/doi:10.5061/dryad.vdncjsxv4>

Resultados

Los resultados de los estadísticos descriptivos mostraron que la concentración de neurogranina, una proteína clave en la plasticidad sináptica, varió entre 219.30 y 2,172.00 pg/ml, con una media de 794.81 pg/ml y una desviación estándar (DE) de 321.26 pg/ml. Por otro lado, el/la SNAP25, involucrada en la exocitosis de vesículas sinápticas, presentó una media de 21.58 pM, con valores mínimos y máximos de 15.55 y 31.86 pM, respectivamente. En cuanto a la SYT1, proteína esencial para la liberación de neurotransmisores, los valores oscilaron entre 26.40 y 105.71 pM, con una media de 51.76 pM y una DE de 12.71 pM. Finalmente, la GAP43, un marcador de remodelación neuronal, mostró una gran variabilidad en sus valores, con un rango de 738.42 a 7,170.00 pM, una media de 2,796.82 pM y una DE de 1,092.88 pM. En total, se incluyeron 396 participantes en el análisis descriptivo de los biomarcadores sinápticos; sin embargo, el número de casos con datos completos varió ligeramente entre biomarcadores, debido a datos faltantes en las muestras de LCR. Para asegurar la validez del

análisis multivariante, el ACP y la construcción del IDsyn se realizaron únicamente con los 375 casos que contaban con datos completos en los cuatro biomarcadores (Tabla 1).

Los resultados de los estadísticos descriptivos mostraron que la concentración de neurogranina, una proteína clave en la plasticidad sináptica, varió entre 219.30 y 2,172.00 pg/ml, con una media de 794.81 pg/ml y una DE de 321.26 pg/ml. Por otro lado, el/la SNAP25, involucrada en la exocitosis de vesículas sinápticas, presentó una media de 21.58 pM, con valores mínimos y máximos de 15.55 y 31.86 pM, respectivamente. En cuanto a la SYT1, proteína esencial para la liberación de neurotransmisores, los valores oscilaron entre 26.40 y 105.71 pM, con una media de 51.76 pM y una DE de 12.71 pM. Finalmente, la GAP43, un marcador de remodelación neuronal, mostró una gran variabilidad en sus valores, con un rango de 738.42 a 7,170.00 pM, una media de 2,796.82 pM y una DE de 1,092.88 pM (Tabla 1).

El ACP mostró que un único componente explica la mayor parte de la variabilidad en los biomarcadores sinápticos, con comunalidades elevadas (> 0.72) y cargas factoriales altas en el componente 1 (> 0.85). La SYT1, la neurogranina y la GAP43 presentaron las mayores cargas (> 0.95), lo que indica su fuerte contribución. El primer componente tuvo un autovalor de 3,469, explicando el 86.7% de la varianza, aumentando al 100% con los cuatro biomarcadores. La adecuación muestral fue óptima (KMO: 0.839) y la prueba de Bartlett significativa ($p < 0.001$), justificando el ACP. Estos resultados respaldan la integración de los biomarcadores en un índice compuesto, como el IDsyn, para evaluar la disfunción sináptica, aunque se requiere validación externa (Tabla 2).

El ACP identificó altas cargas factoriales en los cuatro biomarcadores sinápticos (> 0.85), lo que indica su fuerte contribución a la variabilidad del índice. Neurogranina, SYT1 y GAP43 mostraron las mayores cargas (> 0.95), lo que refleja su relevancia en la disfunción sináptica. A partir de estos coeficientes, se formuló el IDsyn como una combinación ponderada de los biomarcadores:

$$\text{IDsyn} = (0.956 \times \text{neurogranina}) + (0.854 \times \text{SNAP25}) + (0.958 \times \text{SYT1}) + (0.953 \times \text{GAP43})$$
 (Tabla 3).

Los resultados mostraron que la presencia de A β se asoció con un mayor IDsyn, especialmente cuando sus valores fueron elevados. Inicialmente, los participantes se agruparon en dos categorías: ausencia vs. presencia de A β , con fines descriptivos generales. Sin embargo, para un análisis más detallado la variable se categorizó posteriormente en tres niveles: ausencia, valores bajos

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de los biomarcadores sinápticos

Variable (unidad)	n	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Neurogranina (pg/ml)	396	219.30	2172.00	794.81	321.26
SNAP25 (pM)	386	15.55	31.86	21.58	2.98
SYT1 (pM)	385	26.40	105.71	51.76	12.71
GAP43 (pM)	375	738.42	7170.00	2796.82	1092.88

Unidades: pg/ml (picogramos por mililitro), pM (picomolar).

GAP43: proteína 43 asociada al crecimiento; SNAP25: proteína asociada a la exocitosis de vesículas sinápticas; SYT1: sinaptotagmina-1.

Tabla 2. Análisis de componentes principales de biomarcadores sinápticos

Variable	Comunalidad inicial	Comunalidad extraída	Carga en componente 1	Autovalor inicial	% varianza	% acumulado
Neurogranina	1.000	0.913	0.956	3.469	86.727	86.727
SNAP25	1.000	0.728	0.854	0.353	8.818	95.544
SYT1	1.000	0.918	0.958	0.108	2.694	98.239
GAP43	1.000	0.909	0.953	0.070	1.761	100

Medida KMO de adecuación muestral: 0.839. Prueba de esfericidad de Bartlett: $\chi^2 = 1702.280$, gl = 6, $p < 0.001$.

GAP43: proteína 43 asociada al crecimiento; SNAP25: proteína asociada a la exocitosis de vesículas sinápticas; SYT1: sinaptotagmina-1.

Tabla 3. Cargas factoriales del análisis de componentes principales y fórmula del IDsyn

Variable	Carga	Coefficiente en la fórmula del IDsyn
Neurogranina	0.956	$0.956 \times \text{Neurogranina}$
SNAP25	0.854	$0.854 \times \text{SNAP25}$
SYT1	0.958	$0.958 \times \text{SYT1}$
GAP43	0.953	$0.953 \times \text{Proteína 43}$
Fórmula del IDsyn	-	$\text{IDsyn} = (0.956 \times \text{Neurogranina}) + (0.854 \times \text{SNAP25}) + (0.958 \times \text{SYT1}) + (0.953 \times \text{Proteína 43})$

IDsyn: índice de disfunción sináptica; GAP43: proteína 43 asociada al crecimiento; SNAP25: proteína asociada a la exocitosis de vesículas sinápticas; SYT1: sinaptotagmina-1.

y valores altos, con base en puntos de corte previamente establecidos en la base de datos. Esta estratificación permitió evaluar el posible efecto dosis-respuesta entre la carga de A β y la disfunción sináptica. Se observó una diferencia significativa entre los grupos con y sin A β ($p = 0.005$), lo que sugirió un impacto importante en la función sináptica. Posteriormente, al comparar el subgrupo con valores bajos frente a la ausencia de A β , no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.291$), mientras que los

individuos con valores altos mostraron un IDsyn significativamente mayor en comparación con el grupo sin A β ($p < 0.001$), reforzando la relación entre una mayor acumulación de A β y un aumento en la disfunción sináptica. Estos hallazgos destacan la importancia de monitorear la acumulación de A β como un posible marcador de disfunción sináptica (Tabla 4).

La curva ROC del IDsyn mostró una buena capacidad discriminativa para diferenciar entre individuos con y sin valores elevados de proteína A β . El AUC fue de 0.794, lo que indica un desempeño adecuado del índice. El intervalo de confianza del 95% (IC 95%) osciló entre 0.719 y 0.868, lo que sugiere que su rendimiento no fue producto del azar. Además, la significación estadística ($p < 0.001$) confirmó que la discriminación del IDsyn fue estadísticamente robusta. La curva se ubicó por encima de la diagonal de referencia (AUC: 0.5), reflejando una capacidad predictiva superior al azar. Con base en el análisis de la curva ROC, se seleccionó un punto de corte de 3,400 (Fig. 1).

La presencia global de A β se asoció significativamente con una mayor disfunción sináptica (41.0 vs. 27.0%; $p = 0.008$), con una *odds ratio* (OR) de 1.88 (IC 95%: 1.17-3.02) en comparación con su ausencia. Sin embargo, los valores bajos de A β no mostraron una asociación significativa con la disfunción

Tabla 4. Comparación del IDsyn según la presencia y valores de beta-amiloide

Grupo	n	Media IDsyn	DE	p
Presencia de beta-amiloide				0.005
Sí	105	38,054,117	132,172,290	-
No	212	33,551,357	133,482,938	-
Presencia de beta-amiloide baja y ausencia				0.291
Valores bajos	82	35,337,033	119,832,729	-
Ausencia	212	33,551,357	133,482,938	-
Comparación de valores altos y ausencia de beta-amiloide				< 0.001
Valores altos	23	47,741,112	130,960,614	-
Ausencia	212	33,551,357	133,482,938	-

DE: desviación estándar; IDsyn: índice de disfunción sináptica.

sináptica ($p = 0.413$). En contraste, la acumulación en valores altos se relacionó con una probabilidad significativamente mayor de disfunción sináptica (20.4 vs. 1.5%; $p < 0.001$), con una OR de 16.65 (IC 95%: 3.80-72.87). Para la comparación, el IDsyn fue dicotomizado empleando un punto de corte de 3,400 unidades, determinado a partir del análisis de la curva ROC, el cual optimizó la capacidad para discriminar valores elevados de A β . Se clasificaron como «alta disfunción sináptica» aquellos valores iguales o superiores a este umbral, y como «baja disfunción sináptica» aquellos por debajo de dicho valor. Estos resultados sugieren un posible umbral crítico de acumulación de A β a partir del cual se intensifica la alteración sináptica (Tabla 5).

Discusión

El presente estudio propuso un índice compuesto (IDsyn) para cuantificar la disfunción sináptica a partir de biomarcadores en LCR. Si bien el índice fue generado mediante ACP, se identificó un punto de corte clínicamente relevante ($\geq 3,400$ unidades) mediante análisis de curva ROC, lo que permitió una clasificación operativa de la disfunción sináptica en categorías altas y bajas. Los resultados proporcionan evidencia sobre la relación entre la presencia de A β y la disfunción sináptica, cuantificada mediante el IDsyn, representando una herramienta objetiva para evaluar la alteración sináptica y su asociación con procesos neurodegenerativos.

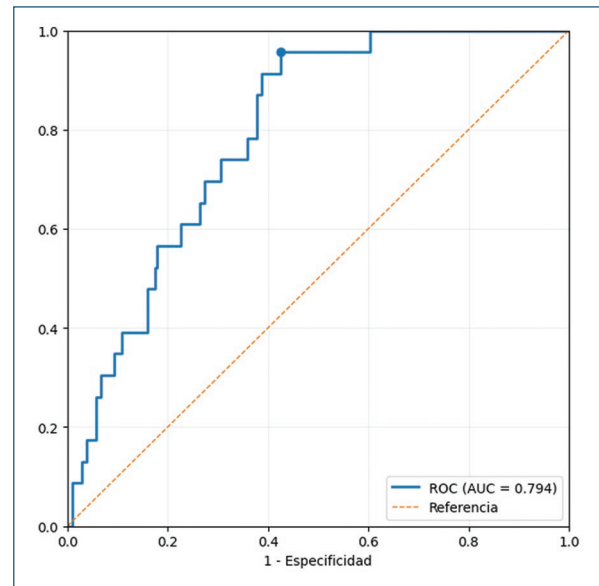


Figura 1. Curva ROC del IDsyn para predecir valores elevados de beta-amiloide. La curva azul representa el desempeño diagnóstico del IDsyn para identificar la presencia de beta-amiloide elevado. La línea diagonal roja indica la línea de referencia (AUC = 0.5), que representa el rendimiento esperado por azar. El AUC fue de 0.794 (IC 95%: 0.719-0.868), con $p < 0.001$, lo que indica una capacidad discriminativa adecuada del índice. El punto de corte óptimo fue 3,400. AUC: área bajo la curva; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IDsyn: índice de disfunción sináptica; ROC: característica operativa del receptor.

El ACP de los biomarcadores sinápticos indicó que las variables neurogranina, SNAP25, SYT1 y GAP43 explican la mayor parte de la varianza en la disfunción sináptica. Estas proteínas desempeñan funciones clave en la dinámica sináptica, como la regulación de la exocitosis de vesículas sinápticas (SNAP25, SYT1), la remodelación estructural de las espinas dendríticas (neurogranina) y la plasticidad neuronal (GAP43)⁸. Su afectación en presencia de A β puede representar una de las vías principales de deterioro sináptico en enfermedades neurodegenerativas como la EA. En ese sentido, este estudio se enmarca en el contexto de la EA en etapa preclínica, dado que los participantes no presentaban deterioro cognitivo al momento de la evaluación, pero ya mostraban acumulación de A β y alteraciones sinápticas medibles en LCR. Esta etapa preclínica es crítica para la investigación, ya que permite identificar procesos neuropatológicos tempranos que preceden la aparición de los síntomas clínicos. Por tanto, el IDsyn podría constituirse en una herramienta útil para la detección de disfunción sináptica en fases

Tabla 5. Asociación entre la presencia y valores de beta-amiloide con el índice de disfunción sináptica (clasificación según punto de corte mayor a 3,400 unidades para alta disfunción sináptica determinado por curva ROC)

Comparación	Categoría	Alta disfunción sináptica n, (%)	Baja disfunción sináptica n, (%)	Total (n)	p	OR (IC 95%)
Presencia de beta-amiloide (global)	Sí	57 (41.0%)	48 (27.0%)	105	0.008	1.88 (1.17-3.02)
	No	82 (59.0%)	130 (73.0%)	212	-	Ref.
Valores bajos vs. ausencia	Valores bajos	36 (30.5%)	46 (26.1%)	82	0.413	1.24 (0.74-2.08)
	Ausencia	82 (69.5%)	130 (73.9%)	212	-	Ref.
Valores altos vs. ausencia	Valores altos	21 (20.4%)	2 (1.5%)	23	< 0.001	16.65 (3.80-72.87)
	Ausencia	82 (79.6%)	130 (98.5%)	212	-	Ref.

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*; ROC: característica operativa del receptor.

iniciales de la enfermedad, facilitando intervenciones tempranas antes del inicio del deterioro cognitivo.

Estudios previos han documentado alteraciones en biomarcadores sinápticos del LCR en fases tempranas del continuo de la EA. En particular, el estudio de Milà-Alomà, en la cohorte ALFA+, mostró que neurogranina, GAP-43, SNAP-25 y SYT1 se incrementan incluso en individuos cognitivamente intactos con carga temprana de A β , asociándose también con factores de riesgo como edad, sexo y APOE ϵ 4, así como con marcadores de tau, neurodegeneración (como NfL) y neuroimagen estructural y metabólica⁷.

En concordancia, el presente estudio propone una aproximación complementaria al construir un índice compuesto, el IDsyn, mediante ACP, que permite capturar de manera integrada la disfunción sináptica. Esta estrategia no solo reafirma la utilidad individual de estos biomarcadores, sino que potencia su valor diagnóstico al demostrar una adecuada capacidad discriminativa del IDsyn frente a la presencia de A β . Así, se destaca la pertinencia y originalidad de este trabajo en el contexto de la identificación temprana de la EA.

Se observó que los individuos con valores elevados de A β presentaron un IDsyn significativamente mayor en comparación con aquellos sin presencia de esta proteína ($p < 0.001$). Además, la presencia global de A β se asoció con una mayor probabilidad de disfunción sináptica (OR: 1.88; IC 95%: 1.17-3.02), especialmente en los casos de valores elevados (OR: 16.65; IC 95%: 3.80-72.87). Esto refuerza el papel del IDsyn como una métrica relevante para evaluar la magnitud de la disfunción sináptica y su relación con la acumulación patológica de A β . Estos resultados respaldan la utilidad del IDsyn como una medida compuesta para capturar la disfunción sináptica relacionada con la carga amiloide, integrando múltiples biomarcadores sinápticos en una métrica única y robusta.

Desde un punto de vista fisiopatológico, estos hallazgos refuerzan el papel del A β en la alteración de la función sináptica, lo que concuerda con estudios previos sobre la neurodegeneración en enfermedades como el Alzheimer^{9,10}. La acumulación de A β está implicada en la disrupción de la homeostasis neuronal por medio de diferentes mecanismos. Entre ellos, se ha descrito que los oligómeros de A β interfieren con la plasticidad sináptica y la transmisión sináptica mediante la alteración de la actividad de receptores NMDA y AMPA, lo que conduce a un desequilibrio en la excitabilidad neuronal¹¹. Además, la A β puede inducir estrés oxidativo, disrupción del citoesqueleto neuronal y activación de microglía, lo que contribuye a la neuroinflamación y pérdida sináptica progresiva¹².

Es importante destacar que, si bien la presencia de A β en valores bajos no mostró una asociación significativa con la disfunción sináptica ($p = 0.291$), su acumulación en valores elevados sí generó una disrupción importante de la función sináptica. Esto sugiere la existencia de un umbral crítico a partir del cual el A β desencadena alteraciones estructurales y funcionales que impactan negativamente la integridad sináptica. Entre estos mecanismos se incluyen la formación de agregados tóxicos de A β que alteran la homeostasis del calcio intracelular, promoviendo la excitotoxicidad neuronal y la disfunción mitocondrial¹³. Asimismo, la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno y la activación de la microglía exacerbando la respuesta neuroinflamatoria, contribuyendo a la degeneración sináptica y neuronal^{14,15}.

Estos hallazgos destacan la importancia del A β como posible marcador de disfunción sináptica y refuerzan la necesidad de investigar sus mecanismos fisiopatológicos para desarrollar estrategias terapéuticas. El IDsyn podría ser una herramienta útil para cuantificar la disfunción sináptica y facilitar su

detección temprana. Para su aplicación clínica, se requieren estudios adicionales que validen su uso en diferentes estadios de neurodegeneración y evalúen su capacidad predictiva, permitiendo su integración como biomarcador en la práctica médica.

Este estudio tuvo limitaciones, como su diseño transversal, que impide establecer causalidad entre A β y disfunción sináptica. Aunque el IDsyn se basa en biomarcadores validados, no se incluyeron otros factores relevantes, como tau fosforilada o marcadores inflamatorios. Además, la base de datos utilizada carecía de información clínica y sociodemográfica completa, y el A β solo estuvo disponible como variable categórica, sin datos sobre sus concentraciones. Tales limitaciones restringen la posibilidad de realizar análisis de gradientes de riesgo y podrían afectar la generalización de los hallazgos. También deben considerarse la representatividad de la muestra y la influencia de factores genéticos o ambientales no explorados. Todo lo anterior resalta la necesidad de estudios longitudinales y un enfoque más amplio.

Conclusiones

El IDsyn se posiciona como una herramienta objetiva, sensible y clínicamente relevante para detectar alteraciones sinápticas asociadas a la presencia y concentración de A β , particularmente en valores elevados. Este hallazgo no solo respalda el rol patogénico central del A β , sino que también introduce al IDsyn como un marcador útil para la estratificación de riesgo, la identificación temprana y el seguimiento de la disfunción sináptica en contextos neurodegenerativos. Su alta capacidad discriminativa sugiere un valor añadido respecto a los enfoques actuales, abriendo la posibilidad de su integración en protocolos clínicos y de investigación.

En conjunto, los resultados de este estudio ofrecen evidencia concreta para considerar al IDsyn como un componente clave en el abordaje multimodal del deterioro cognitivo. Futuros estudios longitudinales que incorporen marcadores complementarios, como tau fosforilada, neuroinflamación y atrofia cortical, serán esenciales para validar su aplicabilidad y ampliar la comprensión de las vías fisiopatológicas implicadas en enfermedades como el Alzheimer.

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

- Meftah S, Gan J. Alzheimer's disease as a synaptopathy: evidence for dysfunction of synapses during disease progression. *Front Synaptic Neurosci.* 2023;15:1129036.
- Hempel H, Hardy J, Blennow K, Chen C, Perry G, Kim SH, et al. The amyloid- β pathway in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry.* 2021;26(10):5481-503.
- Agnello L, Lo Sasso B, Vidali M, Scazzone C, Piccoli T, Gambino CM, et al. Neurogranin as a reliable biomarker for synaptic dysfunction in Alzheimer's disease. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(12):2339.
- Tomasoni R, Repetto D, Morini R, Elia C, Gardoni F, Di Luca M, et al. SNAP-25 regulates spine formation through postsynaptic binding to p140Cap. *Nat Commun.* 2013;4(1):2136.
- Tagliatti E, Bello OD, Mendonça PRF, Kotzadimitriou D, Nicholson E, Coleman J, et al. Synaptotagmin 1 oligomers clamp and regulate different modes of neurotransmitter release. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(7):3819-27.
- Sobański D, Sobańska M, Staszkievicz R, Strojny D, Grabarek BO. Changes in the expression profile of growth-associated protein 43 in degenerative lumbosacral stenosis. *J Clin Med.* 2025;14(4):1223.
- 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: A cross-sectional study. *Neurology.* 2021;97(21):e2065-e2078.
- Fernström E, Minta K, Andreasson U, Sandelius Å, Wasling P, Brinkmalm A, et al. Cerebrospinal fluid markers of extracellular matrix remodeling, synaptic plasticity and neuroinflammation before and after cranial radiotherapy. *J Intern Med.* 2018 Apr 17. doi: 10.1111/joim.12763. Online ahead of print.
- Zhang Y, Chen H, Li R, Sterling K, Song W. Amyloid β -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):248.
- Salahuddin P, Fatima MT, Uversky VN, Khan RH, Islam Z, Furkan M. The role of amyloids in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Int J Biol Macromol.* 2021;190:44-55.
- Zhang H, Jiang X, Ma L, Wei W, Li Z, Chang S, et al. Role of A β in Alzheimer's-related synaptic dysfunction. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:964075.
- Rajmohan R, Reddy PH. Amyloid-beta and phosphorylated tau accumulations cause abnormalities at synapses of Alzheimer's disease neurons. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):975-99.
- D'Alessandro MCB, Kanaan S, Geller M, Praticò D, Daher JPL. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2025;107:102713.
- Simpson DSA, Oliver PL. ROS generation in microglia: Understanding oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(8):743.
- Muzio L, Viotti A, Martino G. Microglia in neuroinflammation and neurodegeneration: From understanding to therapy. *Front Neurosci.* 2021;15:742065.

La relación entre idioma primario y desenlaces en el corto plazo en pacientes con hematomas subdurales no agudos

The relationship between primary language and short-term outcomes in patients with non-acute subdural hematomas

Ignacio Mesina-Estarrón^{1,2*}, Daniela Limbania^{1,2}, Azra Gül³ y Kevin Huang^{1,4}

¹Departamento de Neurocirugía, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, EE.UU.; ²Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EE.UU.; ³Departamento de Neurocirugía, Leids University Medical Center, Leiden, Países Bajos; ⁴Departamento de Neurocirugía, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EE.UU

Resumen

Antecedentes: Las barreras de idioma pueden contribuir a disparidades en desenlaces intrahospitalarios, particularmente entre personas migrantes con condiciones neuroquirúrgicas. Considerando la alta carga de comorbilidades en pacientes con hematomas subdurales no agudos, la comunicación efectiva es fundamental para la recuperación. Sin embargo, el impacto de la discordancia lingüística en esta población específica es incierto. **Objetivo:** Investigar la asociación entre el idioma y los desenlaces clínicos a corto plazo en pacientes con hematomas subdurales no agudos. **Método:** Se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo en adultos tratados por hematomas subdurales no agudos en un centro académico entre enero de 2017 y septiembre de 2024. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con el idioma primario registrado en el expediente médico electrónico, categorizándose como inglés y no inglés. La duración de la hospitalización se analizó mediante la prueba de Mann-Whitney y regresión lineal. Los eventos adversos y la disposición al alta se evaluaron mediante pruebas de Fisher y regresión logística. **Resultados:** Se incluyeron 437 pacientes, de los cuales 47 (11%) eran no angloparlantes y 301 (69%) eran hombres. Los pacientes cuyo idioma primario no era el inglés estuvieron sobrerrepresentados en el quintil más alto de privación socioeconómica ($p < 0.001$). El 87% recibió servicios de interpretación. No se observaron diferencias en la duración de la hospitalización (β ajustado: 0.03; IC 95%: 0.23-0.23; $p = 0.82$), eventos adversos (OR ajustado: 0.80; IC 95%: 0.34-1.77; $p = 0.59$) ni en el alta a domicilio (OR ajustado: 1.37; IC 95%: 0.65-2.95; $p = 0.40$). **Conclusión:** El idioma principal no se asoció con desenlaces clínicos a corto plazo en pacientes con hematomas subdurales no agudos. Se requieren esfuerzos subsecuentes y continuos para dilucidar disparidades clínicas en poblaciones neuroquirúrgicas en contextos diversos.

Palabras clave: Idioma. Hematoma subdural. Comunicación. Desenlaces clínicos. Determinantes sociales en salud. Traducción.

Abstract

Background: Language barriers may contribute to in-hospital outcome disparities, particularly among immigrants with neurosurgical conditions. In patients with non-acute subdural hematomas, effective verbal communication is critical for recovery as they face a significant comorbidity burden. However, the impact of language discordance on outcomes in this population remains unclear. **Objective:** To investigate the association between primary language and short-term outcomes in patients with non-acute subdural hematomas (NASDH). **Methods:** We conducted a retrospective cohort study of adults treated for NASDH at a single academic center between January 2017 and September 2024. Patients were stratified based

*Correspondencia:

Ignacio Mesina-Estarrón
E-mail: imesina@hms.harvard.edu

Fecha de recepción: 18-04-2025
Fecha de aceptación: 29-07-2025
DOI: 10.24875/ANC.M25000042

Disponible en línea: 12-05-2026
Arch Neurocién (Mex). 2026;31(2):56-63
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/>).

on the primary language documented in the electronic health record, categorized as English or non-English. Length of hospitalization was analyzed using Mann-Whitney's U and multivariable linear regression. Adverse events and discharge disposition were assessed using Fisher's exact tests and multivariable logistic regression. **Results:** Among 437 patients, 47 (11%) primarily spoke a language other than English, and 301 (69%) were male. Patients with a different primary language were overrepresented in the highest quintile of socioeconomic deprivation ($p < 0.001$). Interpretation services were provided to 87% of patients who had a primary language other than English. There were no significant differences in length of stay (adjusted β : 0.03; 95% confidence interval [CI]: -0.23-0.23; $p = 0.82$), adverse events (adjusted odds ratio [OR]: 0.80; 95% CI: 0.34-1.77; $p = 0.59$), or discharge home (adjusted OR: 1.37; 95% CI: 0.65-2.95; $p = 0.40$). **Conclusion:** Primary language was not associated with short-term outcomes in patients with NASDH. Further research is necessary to investigate disparities across neurosurgical patient populations with diverse linguistic backgrounds.

Keywords: Language. Subdural hematoma. Communication. Clinical outcomes. Social determinants of health. Translation.

Antecedentes

Con más de 200,000 encuentros con pacientes a lo largo de la carrera de un proveedor sanitario, la comunicación constituye el procedimiento médico más frecuente¹. En entornos sanitarios donde con frecuencia se indican intervenciones complejas, el intercambio verbal claro de información es crucial para la precisión en puntos clave del recorrido del paciente, como la notificación de síntomas, el consentimiento informado, la explicación de las implicaciones del tratamiento y la coordinación del seguimiento asistencial².

Los desafíos físicos, cognitivos y relacionados con la comunicación pueden comprometer la calidad de la atención. En particular, las barreras lingüísticas tienen un peso considerable en EE.UU., donde más de 21 millones de personas hablan inglés menos que "muy bien" y el 10% de la población anciana puede tener dificultades para comunicarse a diario debido a que solo habla su lengua materna³. Aunque la legislación estadounidense exige un acceso equitativo a los servicios de interpretación lingüística en virtud del Título VI⁴⁻⁶, la naturaleza dinámica de la atención clínica puede dificultar la disponibilidad continua de servicios de interpretación.

A pesar de los esfuerzos por abordar las barreras lingüísticas entre los pacientes que no hablan inglés, la evidencia sugiere que las poblaciones de pacientes extranjeros a menudo experimentan retrasos en la atención, mayores riesgos de eventos adversos y hospitalizaciones prolongadas tanto en poblaciones pediátricas como adultas⁵⁻⁷. Este también es el caso de los pacientes neuroquirúrgicos que tienen dificultades para comunicarse en inglés; investigaciones previas en pacientes neurooncológicos sugieren que aquellos con una lengua materna diferente presentan una mayor proporción de ingresos urgentes y complicaciones⁸, y otros autores han establecido que los pacientes con

epilepsia médicamente refractaria que requieren intervención quirúrgica presentan tiempos más prolongados hasta la cirugía en comparación con sus homólogos angloparlantes⁹. A pesar de la evidencia de disparidades en resultados clínicos relevantes, estos problemas siguen estando poco explorados en otras afecciones neuroquirúrgicas frecuentes.

Con una incidencia de hasta 20 eventos por 10,000 persona-años, los hematomas subdurales no agudos (HSNA) se encuentran entre las afecciones neuroquirúrgicas más comunes, requiriendo con frecuencia intervención quirúrgica y hospitalización prolongada^{10,11}. Como los HSNA afectan predominantemente a adultos mayores, estos pacientes parecen particularmente vulnerables a las barreras de comunicación verbal, especialmente en el contexto de una toma de decisiones deteriorada¹².

Además, la vulnerabilidad social parece inherente a esta población; como se ha señalado en estudios previos, los pacientes con HSNA suelen presentar peores resultados funcionales y de supervivencia, agravados por una elevada carga de comorbilidad y un apoyo social limitado¹³. Asimismo, los pacientes pueden requerir cuidados posteriores especializados y presentar déficits neurológicos persistentes que exigen una monitorización cuidadosa^{14,15}, lo que hace que una comunicación exhaustiva y precisa sea esencial para orientar la recuperación.

En este contexto, la relación entre el idioma principal y los resultados a corto plazo en pacientes con HSNA merece un análisis más detallado. Aunque trabajos previos han explorado las disparidades relacionadas con el idioma en poblaciones quirúrgicas¹⁶, las políticas sanitarias en evolución y los modelos de prestación de atención podrían modificar la naturaleza o la magnitud de esta asociación. Por lo tanto, nuestro objetivo fue evaluar si el idioma principal se asociaba con los resultados a corto plazo en pacientes con HSNA y,

basándonos en evidencia indirecta de otras subpoblaciones, planteamos la hipótesis de que tener un idioma principal distinto del inglés se asociaría con peores resultados intrahospitalarios.

Métodos

Este estudio se adhiere a los principios de la Declaración de Helsinki. Se obtuvo la aprobación del *Institutional Review Board* (IRB-ID 2015P002352) y, dada la naturaleza retrospectiva del estudio, se eximió el requisito de consentimiento informado. Todos los datos de los pacientes fueron anonimizados antes del análisis para proteger la confidencialidad. La elaboración de este manuscrito sigue las directrices de la declaración STROBE¹⁷.

Ámbito y participantes

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en un único centro académico donde el inglés es el idioma principal, revisando todos los pacientes consecutivos de 18 años o más que fueron sometidos a intervención por HSNA entre enero de 2017 y septiembre de 2024. El HSNA se definió como hematomas descritos como subagudos, agudos sobre crónicos, crónicos o de densidad mixta en los informes médicos¹⁸. Se excluyeron los pacientes cuyos registros médicos no estaban accesibles o que no residían en su domicilio antes del episodio índice de atención. Los datos fueron extraídos de forma independiente por tres investigadores.

Covariables de interés

Los pacientes se agruparon según el idioma principal utilizado para la comunicación verbal, tal como se documentó en la historia clínica electrónica, clasificándolo como inglés o no inglés. Esta variable, aunque no constituye una medida directa de “competencia lingüística”, sirvió como un indicador práctico para identificar a pacientes que pudieran haber experimentado dificultades relacionadas con el idioma en la comunicación clínica o en la toma de decisiones. También registramos una variable binaria para el uso de servicios de traducción con el fin de complementar la información sobre la comunicación verbal en nuestra población de estudio, aunque no se consideró una característica que requiriera ajuste en los análisis debido a la falta de detalle.

Se recogieron variables sociodemográficas que incluían edad, sexo biológico y estado del seguro

médico, tal como se registraron en los documentos administrativos en el momento del ingreso. Para describir los determinantes sociales de la salud, obtuvimos el índice de privación social (SDI) basado en el código postal, una medida compuesta que incorpora siete indicadores de la *American Community Survey*: niveles de pobreza, nivel educativo alcanzado, hogares monoparentales, viviendas ocupadas en alquiler, condiciones de hacinamiento, disponibilidad de vehículo y situación laboral¹⁹. Una puntuación más alta representaba mayor privación social, y esta variable se presentó en quintiles. El seguro principal se categorizó como Medicare, Medicaid, privado o sin seguro, según se documentó en la información relacionada con el episodio índice de atención. Las características clínicas recogidas incluyeron antecedentes de deterioro cognitivo, puntuación de la American Society of Anesthesiologists (ASA), puntuación de la NIH Stroke Scale (NIHSS) previa a la intervención, tratamiento antitrombótico, tipo de intervención (cirugía o embolización de la arteria meníngea media) y desviación de la línea media medida en milímetros. Se consideró presente deterioro cognitivo en pacientes con diagnóstico documentado de cualquier tipo de demencia o con antecedentes prolongados de deterioro cognitivo sin diagnóstico específico.

Los resultados incluyeron la duración de la hospitalización, cualquier evento adverso y el destino al alta. Los eventos adversos se registraron y clasificaron utilizando los *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (versión 5.0) del US Department of Health and Human Services. El destino al alta se obtuvo del informe de alta y se clasificó como domicilio, centro de rehabilitación, centro sociosanitario, cuidados paliativos o fallecimiento intrahospitalario.

Control de confusión

Los posibles factores de confusión identificados incluyeron sexo, edad, deterioro cognitivo, SDI, puntuación ASA, tipo de procedimiento, puntuación NIHSS basal y tiempo hasta la intervención. Dado el número limitado de pacientes en el grupo de comparación, solo se exploraron la edad, el deterioro cognitivo y el SDI como posibles factores de confusión en los modelos ajustados para evitar el sobreajuste.

Datos faltantes

No hubo datos faltantes para la exposición principal ni para los resultados. Para las variables con < 1% de

datos faltantes (SDI y puntuación ASA, con 1 y 2 valores faltantes respectivamente), se realizó imputación mediante la mediana. Para la puntuación NIHSS basal se observó un 5% de datos faltantes. Bajo el supuesto de que los datos faltaban al azar, se aplicó imputación múltiple mediante ecuaciones encadenadas. Se calcularon comparaciones entre los estadísticos descriptivos antes y después de la imputación, sin observarse alteraciones significativas en las distribuciones.

Análisis estadístico

Se realizaron análisis descriptivos para distinguir las características demográficas y clínicas de los grupos de estudio. Las variables continuas, incluidas la edad, la puntuación NIHSS basal y el tiempo hasta la intervención, no presentaron distribución normal y se analizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney, con los resultados expresados como medianas y primer y tercer cuartil. Las variables categóricas se analizaron mediante la prueba exacta de Fisher y se resumieron como frecuencias y porcentajes.

Dada la asimetría en la duración de la hospitalización, aplicamos una transformación logarítmica para aproximar la normalidad. Los análisis ajustados para la duración del ingreso hospitalario se realizaron mediante regresión lineal por mínimos cuadrados ordinarios (OLS), con resultados expresados en la escala logarítmica e incluyendo las covariables descritas anteriormente.

Los objetivos secundarios fueron eventos adversos y destino al alta, ambos dicotomizados para ajustarse a las características y supuestos de los métodos analíticos seleccionados, considerando el tamaño muestral limitado. Los eventos adversos se clasificaron como “cualquier evento adverso” frente a “ninguno”, y los destinos al alta como “alta a domicilio” frente a “destinos no domiciliarios”. Las comparaciones no ajustadas se realizaron mediante la prueba exacta de Fisher y los análisis ajustados se realizaron mediante regresión logística binaria incorporando el mismo conjunto de covariables. Las asociaciones se expresaron como OR = con IC 95% y valores de p correspondientes. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando R (versión 4.4.2) y *RStudio* (versión 12, Posit PBC, Boston, MA).

Resultados

De una cohorte inicial de 462 pacientes, 437 se incluyeron en el análisis; 23 fueron excluidos debido a registros médicos inaccesibles y dos fueron excluidos porque no residían en su domicilio al inicio del episodio de

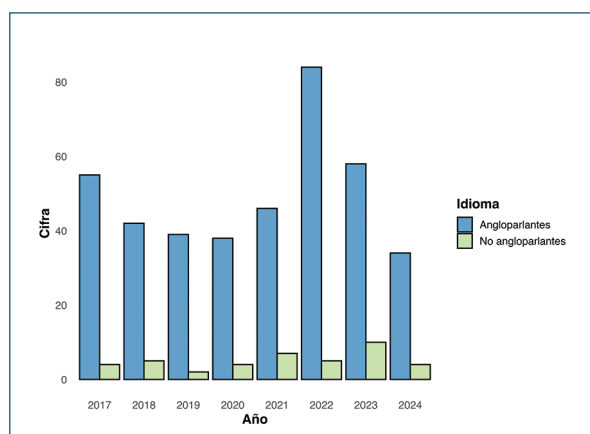


Figura 1. Número de pacientes tratados por hematoma subdural no agudo por año.

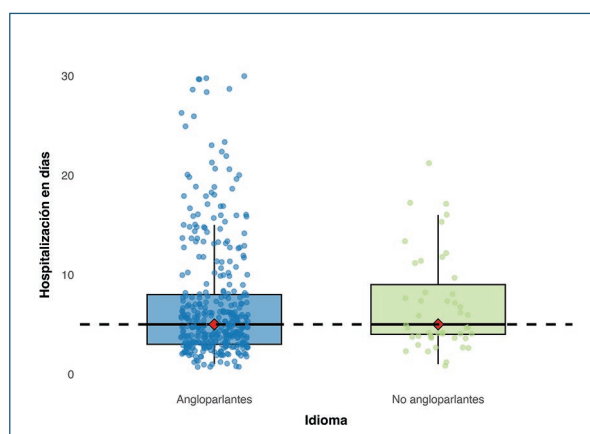


Figura 2. Duración de la hospitalización según idioma. Este diagrama de cajas ilustra la distribución de la duración del ingreso hospitalario (LOS) según el grupo lingüístico. Cada punto disperso representa un paciente individual. El rombo rojo indica la media aritmética, mientras que los bordes de la caja representan el primer (Q1) y el tercer (Q3) cuartil. Los pacientes de ambos grupos presentaron una mediana de LOS de 5 días. No se observó diferencia estadísticamente significativa en las distribuciones de LOS entre los grupos (prueba U de Mann-Whitney, $p = 0.578$).

atención. Entre los pacientes incluidos, 390 tenían el inglés documentado como su idioma principal y 47 tenían registrado un idioma principal diferente: 26 (62%) español, 6 (13%) criollo, 3 (6.5%) portugués, 3 (6.5%) chino y 6 (13%) otros idiomas menos representados. Durante el periodo de estudio, cada año hubo al menos dos pacientes con un idioma distinto del inglés que fueron tratados por HSNA (Fig. 1), y el 87% del grupo total requirió servicios de interpretación durante la

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas basales

Característica	Global (n = 437) (%)	Inglés como idioma principal (n = 390) (%)	Idioma principal distinto del inglés (n = 47) (%)	p
Edad (años), mediana (Q1, Q3)	73 (65, 80)	73 (66, 80)	70 (65, 77)	0.108
Sexo biológico, n (%)				0.587
Masculino	301 (69)	267 (68)	34 (72)	
Femenino	136 (31)	123 (32)	13 (28)	
Tipo de seguro médico, n (%)				< 0.001
Medicare	249 (57)	231 (59)	18 (38)	
Medicaid	26 (5,9)	15 (3,8)	11 (23)	
Privado	155 (35)	138 (35)	17 (36)	
Sin seguro	7 (1,6)	6 (1,5)	1 (2,1)	
Índice de privación socioeconómica (quintiles), n (%)				< 0.001
Q1	88 (20)	86 (22)	2 (4,3)	
Q2	91 (21)	88 (23)	3 (6,4)	
Q3	85 (19)	81 (21)	4 (8,5)	
Q4	86 (20)	74 (19)	12 (26)	
Q5	87 (20)	61 (16)	26 (55)	
Puntuación ASA, n (%)				0.826
1-2	35 (8)	32 (8,2)	3 (6,4)	
3	286 (65)	253 (65)	33 (70)	
4-5	116 (27)	105 (27)	11 (23)	
Antecedentes de demencia o deterioro cognitivo, n (%)				0.001
Tratamiento antiagregante plaquetario, n (%)	79 (18)	55 (14)	24 (51)	
Anticoagulación, n (%)	109 (27)	105 (27)	14 (30)	0.677
Estatinas, n (%)	53 (12)	47 (12)	6 (13)	0.887
Coma al inicio, n (%)	185 (42)	167 (43)	18 (38)	0.544
NIHSS basal, mediana (Q1, Q3)	41 (9,4)	32 (8,2)	9 (19)	0.029
Tiempo hasta la intervención, mediana (Q1, Q3)	1 (0, 2)	1 (0, 2)	1 (0, 4)	0.796
	1 (0, 1)	1 (0, 1)	1 (0, 1)	0.623
Tipo de procedimiento, n (%)				0.644
Evacuación quirúrgica	342 (78)	303 (78)	39 (83)	
MMAE adjunta	59 (14)	53 (14)	6 (13)	
MMAE aislada	36 (8,2)	34 (8,7)	2 (4)	
Desplazamiento de la línea media, media (DE)	6,6 (4,6)	6,5 (4,5)	7,5 (4,8)	0.138
Lateralidad de los hematomas, n (%)				0.331
Unilateral	308 (70)	272 (70)	36 (77)	
Bilateral	129 (30)	118 (30)	11 (23)	

Las variables categóricas se analizaron con la prueba exacta de Fisher. Las variables con distribución normal se presentan como media y desviación estándar y se compararon mediante la prueba t de Student. Las variables con distribución no normal se analizaron mediante la prueba de Wilcoxon, mostrando la mediana junto con el primer y tercer cuartil de la distribución.

DE: desviación estándar; Q1: primer cuartil; Q3: tercer cuartil; MMAE: embolización de la arteria meningea media.

hospitalización en algún momento, aunque no pudimos obtener la naturaleza específica de dicho servicio para cada paciente. Ningún paciente con inglés como idioma principal requirió interpretación lingüística. La mediana de edad de la cohorte fue de 73 años (Q1 = 65, Q3 = 80) y el 69% eran varones. La mayoría de los pacientes se clasificó en la categoría ASA 3 (n = 286, 65%). No se observaron diferencias en el uso de estatinas (p = 0.544) ni en la anticoagulación (p = 0.887) (Tabla 1).

En líneas generales, esta cohorte presentó hematomas unilaterales con mayor frecuencia (n = 308, 70%) y el desplazamiento medio de la línea media medido

en el último estudio de imagen previo a la intervención índice fue de 6.6 mm (DE = 4.6). Los pacientes presentaron una mediana de puntuación NIHSS de 1 (Q1 = 0, Q3 = 1) y 41 pacientes (9.4%) estaban en coma antes de la intervención. La mayoría de los pacientes se sometió únicamente a evacuación quirúrgica (n = 342, 78%), sin diferencias entre grupos en cuanto al tipo de procedimiento (p = 0.644). La mediana de tiempo entre el ingreso y la intervención fue de 1 día (Q1 = 0, Q3 = 1), similar en ambos grupos (p = 0.623).

En el análisis no ajustado de la duración de la hospitalización, ambos grupos presentaron una mediana de

Tabla 2. Análisis ajustado de la duración de la hospitalización

Covariable	Estimación (coeficiente logarítmico)	IC 95% inferior	IC 95% superior	p
Idioma principal distinto del inglés	0.030	-0.228	0.228	0.820
Edad	0.006	0.001	0.120	0.040*
Deterioro cognitivo	0.056	-0.141	0.255	0.575
Índice de privación social				
SDI Q2	0.008	-0.217	0.234	0.942
SDI Q3	0.007	-0.220	0.236	0.946
SDI Q4	-0.148	-0.379	0.082	0.206
SDI Q5	0.058	-0.180	0.298	0.630

El texto en negrita indica significación estadística ($p < 0.05$).

Las estimaciones, IC 95% y valores de p se calcularon mediante regresión lineal por mínimos cuadrados ordinarios (OLS). La duración de la hospitalización (días) se transformó logarítmicamente debido a su distribución no normal.

SDI Q: cuartil del índice de privación social; IC 95%: intervalos de confianza al 95%; OLS: mínimos cuadrados ordinarios.

Tabla 3. Análisis ajustado de eventos adversos

Covariable	Estimación (OR)	IC 95% inferior	IC 95% superior	p
Idioma principal distinto del inglés	0.800	0.336	1.772	0.596
Edad	1.006	0.986	1.026	0.541
Deterioro cognitivo	0.953	0.496	1.758	0.882
Índice de privación social				
SDI Q2	0.865	0.425	1.752	0.687
SDI Q3	0.679	0.318	1.420	0.307
SDI Q4	0.767	0.362	1.597	0.481
SDI Q5	1.435	0.704	2.944	0.320

Los valores de p se calcularon mediante regresión logística multivariable. El texto en negrita indica significación estadística ($p < 0.05$).

OR: odds ratio; IC 95%: intervalos de confianza al 95%.

hospitalización de 5 días, sin observarse diferencias en la distribución entre ambos grupos ($p = 0.578$) (Fig. 2). En cuanto a los eventos adversos, 86 pacientes con inglés como idioma principal (22.0%) y 10 pacientes con un idioma principal diferente (21.2%) experimentaron un evento adverso, lo que correspondió a $OR = 0.95$ (IC 95%, 0.40-2.06; $p = 0.999$), lo que indica ausencia de diferencias entre grupos. En relación con el destino al alta, 220 pacientes del primer grupo (56.4%) y 27 del segundo (57.4%) fueron dados de alta a domicilio ($OR = 1.04$, IC 95%, 0.57-1.92, $p = 0.999$).

Tabla 4. Análisis ajustado del destino al alta

Covariable	Estimación (OR)	IC 95% inferior	IC 95% superior	p
Idioma principal distinto del inglés	1.373	0.654	2.953	0.407
Edad	0.935	0.915	0.954	< 0.001*
Deterioro cognitivo	0.453	0.256	0.790	0.005*
Índice de privación social				
SDI Q2	1.670	0.886	3.173	0.114
SDI Q3	1.221	0.646	2.312	0.538
SDI Q4	1.701	0.890	3.279	0.109
SDI Q5	0.907	0.457	1.793	0.779

Los valores de p se calcularon mediante regresión logística multivariable. El texto en negrita indica significación estadística ($p < 0.05$).

OR: odds ratio; IC 95%: intervalos de confianza al 95%.

Los modelos de regresión lineal con OLS mostraron que tener un idioma principal diferente no se asoció con la duración de la hospitalización ($\beta = 0.03$; IC 95%, -0.228-0.228; $p = 0.820$). En cambio, cada incremento de 1 año en la edad se asoció a un aumento del 0.6% en la duración de la hospitalización en la escala natural ($\beta = 0.006$; IC 95%, 0.001-0.120; $p = 0.040$) (Tabla 2). En un análisis de regresión logística multivariable ajustado por factores de confusión, no se encontraron diferencias entre los grupos en la aparición de eventos adversos ($OR = 0.80$; IC 95%, 0.336-1.772; $p = 0.596$) (Tabla 3). Por último, no se encontró evidencia de diferencias en las probabilidades de alta a domicilio según el idioma ($OR = 1.37$; IC 95%, 0.654-2.953; $p = 0.407$). Cada incremento de 1 año en la edad se asoció con menores probabilidades de alta a domicilio ($OR = 0.935$; IC 95%, 0.915-0.954; $p < 0.001$) y los pacientes con deterioro cognitivo o demencia presentaron un 54% menos probabilidades de ser dados de alta a domicilio frente a aquellos sin dicha condición ($OR = 0.453$; IC 95%, 0.256-0.790; $p = 0.005$) (Tabla 4).

Discusión

En estos análisis no encontramos evidencia de que el idioma principal influyera en los resultados de esta cohorte. Aunque no encontramos evidencia previa comparable en pacientes con HSNA, nuestros hallazgos contrastan con investigaciones previas en poblaciones neuroquirúrgicas, en las que se identificaron disparidades entre pacientes angloparlantes y sus contrapartes²⁰⁻²³. Tres de estos estudios solo incluyeron pacientes tratados antes de 2017; por lo tanto, las

diferencias en nuestros hallazgos pueden reflejar cambios en el panorama sociocultural de la prestación de la atención sanitaria.

Los estudios previos proporcionan poca información sobre la interpretación lingüística cuando se produce discordancia idiomática, lo que deja espacio para que ocurran problemas de comunicación durante la hospitalización. Evidencia previa sugiere que la disponibilidad de servicios de interpretación aumenta la satisfacción del paciente y mejora la calidad de la comunicación, aunque su impacto en los resultados clínicos sigue sin estar claro²². En este estudio, hasta el 87% de los pacientes tuvo acceso a servicios de traducción, lo que potencialmente podría haber mitigado algunos de los desequilibrios de comunicación. Aunque esta cuestión quedó fuera del alcance de este trabajo, futuras investigaciones podrían explorar si los servicios de interpretación logran realmente igualar la comunicación en el entorno hospitalario.

Esperábamos encontrar diferentes variables entre ambos grupos, ya que hablar un idioma distinto del inglés (en el contexto estadounidense) se ha asociado con vulnerabilidad social^{23,24}. Una covariable que mostró desequilibrio fue el índice de privación socioeconómica; mientras que el grupo angloparlante mostró una distribución uniforme entre quintiles, más de la mitad de los pacientes con un idioma principal diferente se encontraban en el quintil más alto del SDI, lo que indica mayor privación. Esta observación coincide con las disparidades en salud documentadas que experimentan con frecuencia las poblaciones inmigrantes en las ciudades^{25,26}. Para evaluar el acceso a intervenciones sanitarias adecuadas utilizamos variables sustitutivas como la modalidad de tratamiento, la terapia antitrombótica y el uso de estatinas. Estos indicadores fueron similares entre los grupos lingüísticos. Sin embargo, dado que nuestra muestra se obtuvo de un único centro académico, el sesgo de selección puede haber contribuido a este hallazgo.

En la misma línea, el desequilibrio observado en el SDI y el tipo de seguro no pareció afectar a los resultados en nuestro análisis. Estudios que examinan el impacto de las barreras lingüísticas han descrito disparidades en otras dimensiones, como la comunicación digital con los proveedores sanitarios tras el alta²⁷, retrasos en la cirugía⁹ y calidad de vida²⁸. No obstante, estas medidas pueden ser más sensibles a variaciones en las condiciones materiales que ocurren después del alta.

Durante la elaboración de este estudio encontramos variabilidad relacionada con la terminología utilizada para describir el idioma en la literatura existente.

Muchos estudios utilizan el término “*limited English proficiency*” para describir a individuos que carecen de fluidez en el idioma dominante de EE.UU.^{24,29}. Aunque ampliamente adoptado, este término puede sugerir involuntariamente que se espera que los inmigrantes mayores hablen un idioma que quizá nunca tuvieron la oportunidad de aprender. Otros estudios han adoptado el término “discordancia lingüística”, enfatizando la discrepancia idiomática entre pacientes y médicos tratantes⁵. En nuestro estudio optamos por explorar el idioma principal, reconociendo que ningún descriptor único captura completamente las complejas limitaciones y experiencias vividas por individuos que enfrentan barreras culturales y de comunicación. En el futuro, investigadores y clínicos deberán adoptar terminología que reconozca las barreras sistémicas y respete las identidades culturales.

Este estudio presenta algunas limitaciones. El tamaño muestral limitó nuestra capacidad para realizar análisis más detallados de resultados como eventos adversos y destino al alta, donde los modelos de regresión multinomial o categórica ofrecerían mayor precisión. No obstante, consideramos que los enfoques binarios utilizados optimizan la utilidad de nuestros datos.

En segundo lugar, podría haberse producido una clasificación errónea de la exposición, ya que algunos individuos con un idioma principal distinto del inglés podrían comunicarse eficazmente en inglés. Sin embargo, esto parece poco probable en nuestro estudio, ya que la mayoría de los pacientes clasificados con un idioma principal diferente del inglés requirieron interpretación lingüística activa durante su episodio clínico índice, lo que sugiere una clasificación adecuada. Finalmente, nuestro estudio se centró exclusivamente en resultados intrahospitalarios. Decidimos no evaluar eventos posteriores al alta debido a una pérdida considerable de seguimiento, optando en su lugar por analizar resultados con datos completos para minimizar el sesgo de selección. A pesar de estas limitaciones, nuestro estudio aporta información valiosa sobre los resultados de pacientes con HSNA y sienta las bases para investigaciones más amplias centradas en las barreras de comunicación en la atención neuroquirúrgica.

Conclusiones

No hallamos evidencia de diferencias en los resultados entre pacientes con HSNA cuyo idioma principal no era el inglés y sus homólogos angloparlantes, a pesar de diferencias significativas en la privación social. Las investigaciones futuras deberían priorizar la

documentación de las prácticas de traducción para mejorar la comprensión de la comunicación más allá del entorno hospitalario.

Contribuciones de los autores

I. Mesina-Estarrón, K. Huang: conceptualización. I. Mesina-Estarrón: diseño del estudio. I. Mesina-Estarrón, D. Limbania y A. Gül: adquisición de datos. I. Mesina-Estarrón, K. Huang y D. Limbania: análisis de datos. I. Mesina-Estarrón y K. Huang: redacción.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias financiadoras del sector 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 no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales para esta investigación.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados. Debido a la naturaleza del estudio, no fue necesario el consentimiento informado individual. Se han seguido las recomendaciones éticas pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

- Hartley BR, Hong C, Elowitz E. Communication in neurosurgery-the tower of babel. *World Neurosurg.* 2020;133:457-65.
- Matloob SA, Hyam JA, Thorne L, Bradford R. Improving neurosurgical communication and reducing risk and registrar burden using a novel online database referral platform. *Br J Neurosurg.* 2016;30:191-4.
- United States Census Bureau. People that Speak English Less than "Very Well" in the United States; 2020. Disponible en: <https://www.census.gov/library/visualizations/interactive/people-that-speak/english/less-than-very-well.html> [Último acceso: 18 de marzo de 2025].
- HHS Office for Civil Rights. Special Topics in Civil Rights. Limited English Proficiency (LEP). Human Health Services; 2025. Disponible en: <https://www.hhs.gov/civil-rights/for/individuals/special/topics/limited/english-proficiency/index.html>
- Chu JN, Wong J, Bardach NS, Allen IE, Barr-Walker J, Sierra M, et al. Association between language discordance and unplanned hospital readmissions or emergency department revisits: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Qual Saf.* 2024;33:456-69.
- Castro MR, Schwartz H, Hernandez S, Calthorpe L, Fernández A, Stein D, et al. The association of limited English proficiency with morbidity and mortality after trauma. *J Surg Res.* 2022;280:326-32.
- Tang EW, Go J, Kwok A, Leung B, Lauck S, Wong ST, et al. The relationship between language proficiency and surgical length of stay following cardiac bypass surgery. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2016;15:438-46.
- Witt EE, Eruchalu CN, Dey T, Bates DW, Goodwin CR, Ortega G. Non-English primary language is associated with short-term outcomes after supratentorial tumor resection. *World Neurosurg.* 2021;155:e484-502.
- Thompson AC, Ivey SL, Lahiff M, Betjemann JP. Delays in time to surgery for minorities with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55:1339-46.
- Yang W, Huang J. Chronic subdural hematoma: epidemiology and natural history. *Neurosurg Clin N Am.* 2017;28:205-10.
- Rauhala M, Luoto TM, Huhtala H, Iverson GL, Niskakangas T, Öhman J, et al. The incidence of chronic subdural hematomas from 1990 to 2015 in a defined Finnish population. *J Neurosurg.* 2020;132:1147-57.
- Schack A, Hadam HB, Poulsen FR, Jensen TS, Sindby AK, Miscov R, et al. Patient competence, recurrence, and quality of life outcomes in chronic subdural hematoma. *World Neurosurg.* 2025;194:123606.
- Lepić S, Mičić A, Lepić M, Rasulić L, Mandić-Rajčević S. Social determinants of health and long-term mortality of patients with chronic subdural hematoma: is there an association? *Healthcare (Basel).* 2024;12:1627.
- Filo J, Salih M, Alwakaa O, Ramirez-Velandia F, Shutrman M, Vega RA, et al. Factors associated with extended hospitalization in patients who had adjuvant middle meningeal artery embolization after conventional surgery for chronic subdural hematomas. *World Neurosurg.* 2024;189:e168-76.
- Piiltis J, Atwater B, Warden D, Deck G, Carroll J, Smith J, et al. Outcomes in octogenarians with subdural hematomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115:1429-32.
- Joo H, Fernández A, Wick EC, Moreno Lepe G, Manuel SP. Association of language barriers with perioperative and surgical outcomes: a systematic review. *JAMA Netw Open.* 2023;6:e2322743.
- 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. *J Clin Epidemiol.* 2008;61:344-9.
- Chen H, Colasurdo M, Malhotra A, Gandhi D, Bodanapally UK. Advances in chronic subdural hematoma and membrane imaging. *Front Neurol.* 2024;15:1366238.
- Robert Graham Center. Social Deprivation Index. Studies in Family Medicine and Primary Care. Robert Graham Center; 2018. Disponible en: <https://www.grahamcenter.org/rgc/maps/data/tools/sdi/social/deprivation/index.html> [Último acceso: 1 de febrero de 2025].
- Betjemann JP, Thompson AC, Santos-Sánchez C, Garcia PA, Ivey SL. Distinguishing language and race disparities in epilepsy surgery. *Epilepsy Behav.* 2013;28:444-9.
- Witt EE, Eruchalu CN, Dey T, Bates DW, Goodwin CR, Ortega G. The role of patient primary language in access to brain tumor resection: evaluating emergent admission and hospital volume. *J Cancer Policy.* 2021;30:100306.
- Heath M, Hvass AM, Wejse CM. Interpreter services and effect on healthcare - a systematic review of the impact of different types of interpreters on patient outcome. *J Migr Health.* 2023;7:100162.
- Fischer A, Conigliaro J, Allicock S, Kim EJ. Examination of social determinants of health among patients with limited English proficiency. *BMC Res Notes.* 2021;14:299.
- Schenker Y, Karter AJ, Schillinger D, Warton EM, Adler NE, Moffet HH, et al. The impact of limited English proficiency and physician language concordance on reports of clinical interactions among patients with diabetes: the distance study. *Patient Educ Couns.* 2010;81:222-8.
- Health Segregation in Boston. Cities, Landscape and Modern Culture; 2021. Disponible en: <https://landscapes.northeastern.edu/hann>
- Harrington K, Capote A. Global greater Boston: Immigrants in a Changing Region. Immigration Research Initiative; 2024. Disponible en: https://www.bostonindicators.org/media/indicators/boston/indicators/reports/report/files/bi_immigration_pages_reducedsize_2_13.pdf
- Lambert WA, Leclair NK, Knopf J, Mosha MH, Bookland MJ, Martin JE, et al. Predictors of telemedicine utilization in a pediatric neurosurgical population during the COVID-19 pandemic. *World Neurosurg.* 2021;153:e308-14.
- Smith JA, Armacost M, Ensign E, Shaw S, Jimenez N, Millett D, et al. Epilepsy surgery in the underserved Hispanic population improves depression, anxiety, and quality of life. *Epilepsy Behav.* 2018;83:1-6.
- Stephen JM, Zoucha R. Spanish speaking, limited English proficient parents whose children are hospitalized: an integrative review. *J Pediatr Nurs.* 2020;52:30-40.

Linfoma intravascular de células B grandes como simulador de vasculitis primaria del sistema nervioso central

Intravascular large B-cell lymphoma as a mimic of primary vasculitis of the central nervous system

Juan S. Saavedra-Moreno¹, Duvan A. Jiménez-Trespalcios^{2*}, Andrea C. Ibáñez-Acosta²,
Valentina Serna-Loaiza², Lisseth Triviño-Charry², Reydmir López³, y Gabriel J. Varela-Aguirre^{4,5}

¹Sección de Neurología, Universidad de Antioquia/Hospital San Vicente Fundación, Medellín; ²Programa de Residencia en Neurología, Universidad de Antioquia, Medellín; ³Hospital San Vicente Fundación/Universidad de Antioquia, Medellín; ⁴Departamento de Patología, Hospital Pablo Tobón Uribe/Hospital San Vicente Fundación, Rionegro; ⁵Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín. Colombia

Resumen

El linfoma intravascular (LIV) es una rara variante de linfoma no Hodgkin, caracterizada por la proliferación de células linfoides neoplásicas dentro de vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre. Esta localización inusual le convierte en un «gran simulador», con signos y síntomas inespecíficos que dependen del órgano afectado. Los síntomas sistémicos y cutáneos no siempre están presentes, y su presentación heterogénea, agresiva y poco frecuente dificulta el diagnóstico, que en muchos casos se realiza post mortem. Presentamos el caso de una paciente con LIV aislado del sistema nervioso central, cuyo debut clínico incluyó eventos cerebrovasculares múltiples, demencia rápidamente progresiva, ataxia e hipoacusia, esta última no reportada previamente en la literatura. Ante cuadros neurológicos multifocales progresivos con hallazgos vasculíticos, se debe considerar el LIV como diagnóstico diferencial. La confirmación histopatológica es esencial para establecer el diagnóstico oportuno y guiar el tratamiento adecuado.

Palabras clave: Linfoma intravascular. Linfoma difuso de células B grandes. Sistema nervioso central. Vasculitis primaria del sistema nervioso central. Informe de caso.

Abstract

Intravascular lymphoma (IVL) is a rare variant of non-Hodgkin lymphoma characterized by the proliferation of neoplastic lymphoid cells within small- and medium-caliber blood vessels. This unusual localization makes it a “great imitator”, presenting with nonspecific signs and symptoms that vary depending on the affected organ. Systemic and cutaneous manifestations are not always present, and due to its aggressive, heterogeneous, and infrequent nature, diagnosis is often delayed or made post mortem. We present the case of a patient with IVL isolated to the central nervous system, who presented with multiple cerebrovascular events leading to rapidly progressive dementia, ataxia, and sensorineural hearing loss —the latter not previously reported in the literature. In patients with progressive, multifocal neurological syndromes and imaging findings suggestive of vasculitis, IVL should be considered in the differential diagnosis. Histopathological confirmation is essential for timely diagnosis and to guide appropriate treatment.

Keywords: Intravascular lymphoma. Diffuse large B cell lymphoma. Central nervous system. Primary vasculitis of the central nervous system. Case report.

*Correspondencia:

Duvan A. Jiménez-Trespalcios
E-mail: duvan65e@gmail.com

Fecha de recepción: 22-06-2025
Fecha de aceptación: 16-03-2026
DOI: 10.24875/ANC.25000040

Disponible en línea: 22-07-2026
Arch Neurocién (Mex). 2026;31(2):64-68
www.archivosdeneurociencias.mx

2954-4122 / © 2026 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 intravascular (LIV), conocido también como linfoma angiotrópico, es una variante extranodal infrecuente del linfoma no Hodgkin que se caracteriza por el crecimiento de células linfoides neoplásicas en el interior del lumen de vasos de calibre pequeño e intermedio¹. La incidencia ajustada por edad del LIV es de aproximadamente 0.095 casos por cada millón de personas por año².

El compromiso aislado del sistema nervioso central (SNC) es extremadamente raro, y la mayoría de los casos no se diagnostican sino de forma *post mortem*, debido a lo inespecífico de la presentación clínica y de los hallazgos en los estudios diagnósticos³.

Es frecuente la coexistencia de síntomas generales, como fatiga y edemas, así como el compromiso cutáneo, en especial en los países occidentales y asiáticos⁴.

En los pacientes asiáticos es más habitual el compromiso gastrointestinal, así como la asociación con síndrome hemofagocítico⁵.

El presente reporte de caso fue redactado siguiendo las directrices de la guía CARE para garantizar la transparencia y la calidad en la presentación.

Caso clínico

Mujer de 66 años, previamente independiente y sin factores de riesgo cardiovascular, que consultó en marzo de 2022 por vértigo e inestabilidad de la marcha tras un año de síntomas neurológicos progresivos que iniciaron con un evento cerebrovascular agudo en febrero de 2021, caracterizado por hemiparesia izquierda, el cual fue de etiología indeterminada. A los 6 meses del evento permanecía con dificultades en la fluidez del lenguaje, apraxia manual y oroalimentaria, empeoramiento de la marcha y del equilibrio, e hipoacusia progresiva. No había antecedentes familiares de demencia ni de enfermedad cerebrovascular.

En el examen inicial se encontraron signos vitales normales. En el examen neurológico, desorientación en tiempo y espacio, lenguaje poco fluente, con bloques anómicos. Resaltaba la presencia de apraxia cinética y orolingual, alexia sin agrafía y disartria flácida leve. Se documentó clínicamente presencia de hipoacusia por prueba de voz susurrada, Rinne y Weber, posteriormente confirmada por audiometría como hipoacusia neurosensorial. La fuerza y el tono muscular fueron normales. Se evidenciaron movimientos tipo estereotipias en la mano derecha, que la paciente reconocía como involuntarios, y la marcha era atáxica, requiriendo apoyo bilateral.

Los paraclínicos iniciales no mostraron anomalías hematológicas ni hidroelectrolíticas. Las funciones renal y hepática eran normales, y los perfiles de enfermedades infecciosas y autoinmunidad fueron negativos. Se realizó una resonancia magnética cerebral que mostró infartos subagudos cortico-subcorticales múltiples, comprometiendo territorios limítrofes bilateralmente; lesiones antiguas en diferentes territorios, predominando en ambos lóbulos frontales, pedúnculos cerebrales medios además de leucoencefalopatía microangiopática extensa (Fig. 1). Ante la distribución de los infartos y la sospecha de vasculitis se decidió realizar una punción lumbar, la cual no evidenció alteraciones, y una angiografía cerebral que mostró áreas de estenosis y dilataciones con irregularidad de las ramas distales de las arterias de mediano calibre, con predominio en ambas cerebrales anteriores (Fig. 2). Ante la sospecha de vasculitis primaria del SNC se instauró un curso de tratamiento con metilprednisolona (500 mg por 3 días) y se decidió tomar biopsia cerebral. La histopatología mostró células B intravasculares atípicas con tinción CD20 y PAX5 positivas, y Ki-67 50%, compatibles con linfoma difuso de células grandes intravascular (Fig. 3). Se realizaron estudios de extensión para descartar enfermedad sistémica, incluyendo tomografía computarizada de tórax y abdomen, tomografía por emisión de positrones corporal total y aspirado de médula ósea, que fueron todos negativos. Con estos datos, se estableció el diagnóstico de LIV restringido al SNC.

Se inició quimioterapia sistémica con esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona), de la que hasta el último seguimiento recibió siete ciclos, con buena tolerancia. En la última evaluación, 18 meses después del diagnóstico en 2022, aún hay dependencia en las actividades de la vida diaria, hipoacusia y persistencia de déficit cognitivo en rango de demencia. Ha logrado la marcha autónoma.

Discusión

El LIV es definido en la clasificación de tumores hematopoyéticos de la Organización Mundial de la Salud como un linfoma extraganglionar difuso de células B grandes caracterizado por células linfoides neoplásicas que residen dentro de la luz de los vasos pequeños o intermedios, particularmente los capilares⁶.

Es una afección muy rara, con una incidencia de menos de un caso por millón de personas. Ocurre en adultos, con una mediana de edad de 70 años, sin predominio de sexo².

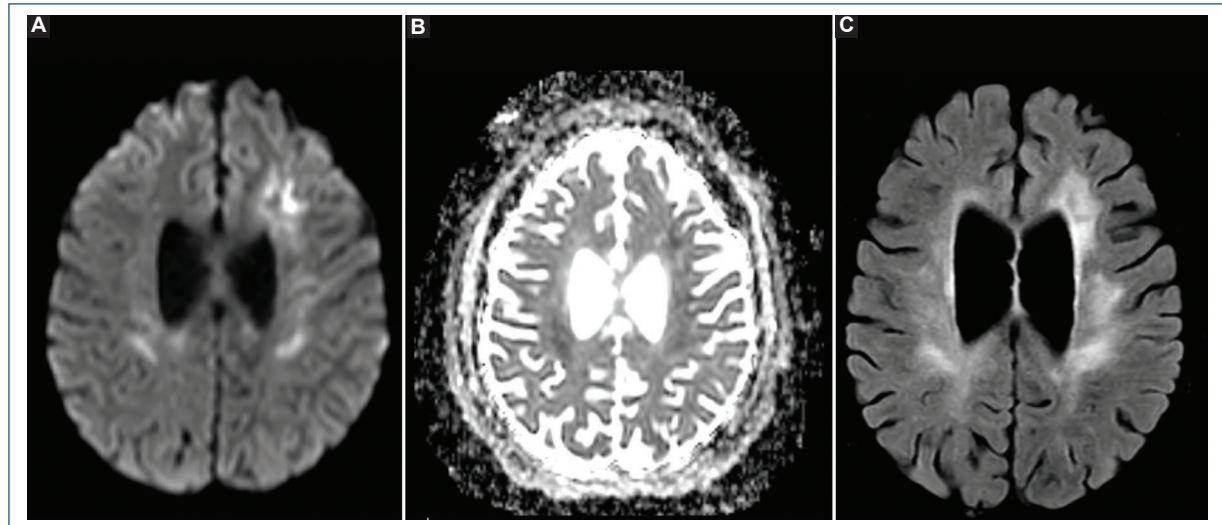


Figura 1. Resonancia magnética cerebral en la cual se aprecian áreas de infarto en diferentes estadios agudos y crónicos. **A:** imagen axial con secuencia de difusión (DWI) en la cual se aprecia restricción a la difusión en la región frontal izquierda y parietal derecha. **B:** imagen axial del coeficiente aparente de difusión (ADC) confirmado las áreas de restricción. **C:** imagen axial con secuencia de recuperación de inversión de atenuación por líquido (FLAIR) en la que se aprecian adicionalmente infartos antiguos en la región frontal izquierda.

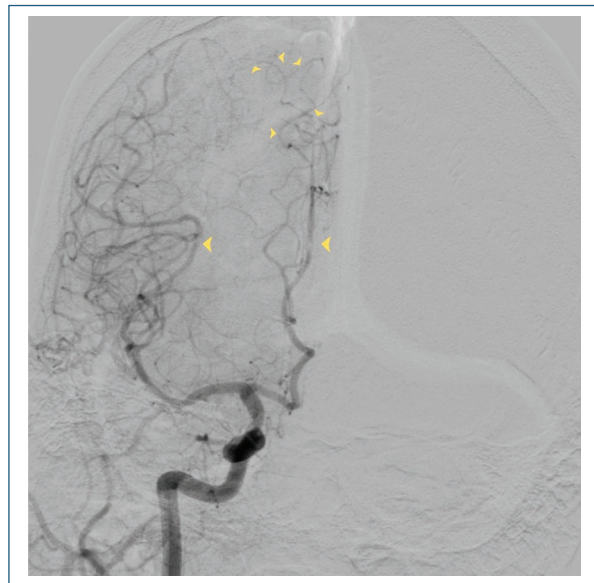


Figura 2. Angiografía cerebral que muestra zonas de estrechamiento arterial difuso, seguido por zonas de dilatación (las flechas señalan las zonas de estrechamiento).

Puede afectar a cualquier órgano, aunque en particular involucra a la médula ósea, y usualmente no afecta a los ganglios linfáticos, lo que resulta, desde el punto de vista clínico, en una «gran simuladora», ya que puede presentar una variedad de signos y síntomas inespecíficos

debido a la participación de uno o varios sistemas⁷. Tiene dos formas de presentación clínica: la principal, que es la forma clásica, se caracteriza por síntomas neurológicos, así como por compromiso cutáneo, especialmente en personas del hemisferio occidental; la otra forma, menos frecuente, se asocia con síndrome hemofagocítico, sobre todo en pacientes asiáticos⁵.

Los síntomas neurológicos son los más habituales, seguidos de lesiones cutáneas inespecíficas, fiebre de origen desconocido y masas adrenales. Las manifestaciones neurológicas implican, sobre todo, diversos síntomas de isquemia. Suelen tener un inicio subagudo y un curso progresivo. Se han descrito múltiples presentaciones clínicas, que incluyen síncope⁸, alteraciones comportamentales⁹, deterioro cognitivo rápidamente progresivo, convulsiones, presentaciones *stroke-like* recurrentes y síntomas de mielopatía o de neuropatías craneales. No es infrecuente que en la primera evaluación neurológica los pacientes estén mutistas y presenten una alteración importante del estado de consciencia¹⁰.

Aunque los síntomas sistémicos son muy comunes, el compromiso sistémico no siempre está presente⁴, como fue el caso de nuestra paciente, que no presentó fiebre ni afectación cutánea y debutó con una demencia rápidamente progresiva, alteración de la función motora y de la marcha, e hipoacusia, sin manifestaciones en otros órganos. La hipoacusia es una manifestación no

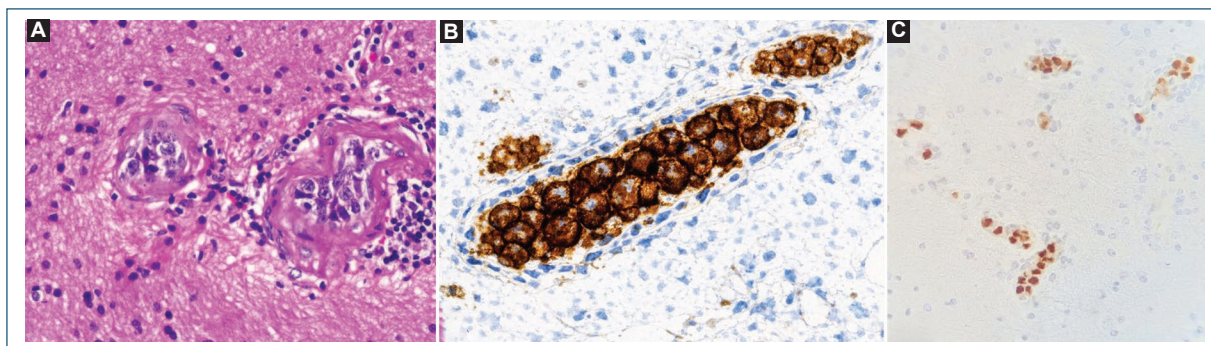


Figura 3. Biopsia de cerebro. **A:** tinción de hematoxilina-eosina en la cual se aprecia proliferación de células linfoides neoplásicas dentro de la luz de los vasos sanguíneos. **B:** CD20 positivo, que indica linaje B. **C:** PAX5 positivo, marcador de células B.

reportada previamente y pone de manifiesto la importancia de considerar al LIV dentro del diagnóstico diferencial de la hipoacusia neurosensorial de causa desconocida.

En la literatura, los casos reportados de LIV con una variedad de manifestaciones neurológicas fueron evaluados inicialmente considerando diagnósticos alternativos¹¹. En nuestro caso, se descartaron de manera exhaustiva las causas secundarias de vasculopatías.

Los resultados de laboratorio más frecuentes son anemia, niveles elevados de lactato deshidrogenasa y aumento de la velocidad de sedimentación globular. Ocasionalmente se detectan células linfoides malignas en el frotis de sangre periférica y, dada la tendencia de las células B a permanecer intravasculares, la tomografía por emisión de positrones suele ser negativa^{7,12}.

Desde el punto de vista radiológico, la afectación del sistema nervioso central en el LIV suele mostrar hallazgos inespecíficos en la resonancia magnética, como lesiones isquémicas multifocales con restricción en la difusión, hiperintensidades de sustancia blanca, realce meníngeo, lesiones tipo masa y, en ocasiones, cambios hemorrágicos. Estos patrones, especialmente en pacientes con síntomas neurológicos subagudos y alteraciones sistémicas, deben hacer sospechar LIV¹³.

La angiografía, por su parte, puede mostrar imágenes similares a las de otras vasculopatías, lo que limita su especificidad¹³. En nuestra paciente se informaron hallazgos sugestivos de vasculitis, una descripción que puede llevar a diagnósticos erróneos, como el de angéitis primaria del SNC.

Es necesario tener un alto índice de sospecha para lograr el diagnóstico *ante mortem*, y no es infrecuente que este se realice *post mortem* mediante autopsia. El diagnóstico *ante mortem* definitivo del LIV solo puede

establecerse mediante confirmación histopatológica¹⁴, que demuestre, tanto morfológicamente como por inmunohistoquímica, el confinamiento de células tumorales linfoides neoplásicas grandes en la luz de vasos sanguíneos pequeños, sin invasión del tejido circundante⁶. La mayoría de los casos reportados resaltan la importancia de realizar biopsia cerebral en los pacientes con lesiones de la sustancia blanca de causa desconocida o con presentaciones clínicas agresivas⁹. En este contexto, la biopsia cerebral adquiere gran relevancia, en especial en casos como el de nuestra paciente, con enfermedad de sustancia blanca atípica o inexplicada, ausencia de factores de riesgo vascular, edad joven y lesiones confluentes.

El LIV es generalmente agresivo, excepto en los casos en que la enfermedad se limita a la piel. Los datos más robustos indican que la supervivencia global a 1, 3 y 5 años está en torno al 66%, el 52% y el 46%, respectivamente, a pesar del tratamiento². En la actualidad, el tratamiento se basa en el esquema R-CHOP. Otros esquemas, como metotrexato en dosis altas ($\geq 3 \text{ g/m}^2$ por vía intravenosa cada 21 días), que constituyen el pilar del tratamiento en los linfomas primarios del SNC, no han demostrado utilidad en el LIV. Se considera que estos pacientes tienen enfermedad diseminada y deben ser tratados siempre con quimioterapia sistémica. La experiencia con terapia dirigida al SNC es limitada³. Los regímenes quimioterapéuticos que incluyen rituximab han mejorado los resultados clínicos de estos pacientes, aunque el pronóstico sigue siendo insatisfactorio, con tasas de supervivencia global a 1 y 3 años del 42.3% y el 11.5%, respectivamente¹⁵. Algunos estudios han reportado que el tratamiento con quimioterapia se asocia con una reducción significativa de la mortalidad. En particular, se ha

descrito una *hazard ratio* de 0.40 para muerte en los pacientes que reciben quimioterapia en comparación con aquellos que no la reciben, lo que equivale aproximadamente a una reducción del 60% en el riesgo de muerte². En el SNC, las recurrencias ocurren en el 25% de los casos y pueden estar asociadas con masas cerebrales extravasculares. La presentación clínica y los estudios paraclínicos no permiten predecir la recaída en el SNC³.

Conclusión

El LIV restringido al SNC es en extremo raro y de difícil diagnóstico por la heterogeneidad de sus manifestaciones. Los hallazgos angiográficos pueden ser idénticos a los de las vasculitis. La presentación de este caso resalta el papel de la biopsia en los pacientes con sospecha de vasculitis y presentaciones inusuales, ya que es el único método para establecer el diagnóstico correcto e iniciar el tratamiento adecuado con quimioterapia, la cual puede mejorar la supervivencia y los resultados neurológicos. La hipoacusia neurosensorial puede ser una manifestación de esta difícil afección.

Contribución de los autores (CRediT)

J.S. Saavedra-Moreno: conceptualización, supervisión, redacción-revisión y edición. D.A. Jiménez-Trespalacios: investigación, redacción del borrador original. A.C. Ibáñez-Acosta: investigación, recopilación de datos clínicos. V. Serna-Loaiza: revisión bibliográfica, redacción del borrador original. L. Triviño-Charry: revisión bibliográfica, edición del manuscrito. R. López: supervisión clínica, validación diagnóstica. G.J. Varela-Aguirre: análisis histopatológico, visualización de imágenes, validación. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del artículo.

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 haber seguido las normas éticas del comité de experimentación pertinente, de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos contaron con la aprobación del Comité de Ética institucional.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de la paciente y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Ponzoni M, Campo E, Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks. *Blood*. 2018;132:1561-7.
2. Rajyaguru DJ, Bhaskar C, Borgert AJ, Smith A, Parsons B. Intravascular large B-cell lymphoma in the United States: a population-based study using Surveillance, Epidemiology, and End Results program and National Cancer Database. *Leuk Lymphoma*. 2017;58:2080-8.
3. Shimada K, Kiyoi H. Current progress and future perspectives of research on intravascular large B-cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2021;112:3953-61.
4. Li Y, Li S, Liu X, Xue W, Han L, Li Y, et al. Clinical features and prognostic factors of intravascular large B-cell lymphoma: a cohort study of 20 patients from 2018 to 2024. *Oncologist*. 2025;30:oyaf156.
5. Ferreri AJ, Dognini GP, Campo E, Willemze R, Seymour JF, Bairey O, et al. Variations in clinical presentation, frequency of hemophagocytosis and clinical behavior of intravascular lymphoma diagnosed in different geographical regions. *Haematologica*. 2007;92:486-92.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2017.
7. Li X, Luo R, Xu J, Jin X, Wang W, Xiao X, et al. Unmet needs of patients with intravascular large B-cell lymphoma: three case reports and a literature review. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2025;26:493-502.
8. Awad A, Estephan B, Stüve O. CNS intravascular lymphoma: a case report. *Case Rep Neurol Med*. 2011;2011:515182.
9. Chaturvedi S, Pant I, Kushwaha S, Jha DK. Intravascular lymphoma: an unusual cause of rapid cognitive decline and the role of brain biopsy. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014205835.
10. Kubisova K, Martanovic P, Sisovsky V, Tomleinova Z, Steno A, Janega P, et al. Dominant neurologic symptomatology in intravascular large B-cell lymphoma. *Bratisl Lek Listy*. 2016;117:308-11.
11. Tahsili-Fahadan P, Rashidi A, Cimino PJ, Bucelli RC, Keyrouz SG. Neurologic manifestations of intravascular large B-cell lymphoma. *Neurol Clin Pract*. 2016;6:55-60.
12. Matsue K, Abe Y, Narita K, Kobayashi H, Kitadate A, Takeuchi M, et al. Diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma: novel insights into clinicopathological features from 42 patients at a single institution over 20 years. *Br J Haematol*. 2019;187:328-36.
13. Yamamoto A, Kikuchi Y, Homma K, Ouchi T, Furui S. Characteristics of intravascular large B-cell lymphoma on cerebral MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33:292-6.
14. Zuckerman D, Seliem R, Hochberg E. Intravascular lymphoma: the oncologist's "great imitator". *Oncologist*. 2006;11:496-502.
15. Liu Z, Zhang Y, Zhu Y, Zhang W. Prognosis of intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): analysis of 182 patients from global case series. *Cancer Manag Res*. 2020;12:10531-40.

Receptor CB1 y obesidad: de la controversia del rimonabant a las nuevas perspectivas terapéuticas

CB1 receptor and obesity: from the rimonabant controversy to new therapeutic perspectives

Jovana Díaz-Luis¹, Felipe Patricio^{1,2}, Jessica Camargo-Meneses¹, Aleidy Patricio-Martínez^{1,3} y Daniel Limón^{1*}

¹Facultad de Ciencias Químicas, Laboratorio de Neurofarmacología; ²Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (Campus Tecamachalco);

³Facultad de Ciencias Biológicas. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México

Resumen

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial asociada con alteraciones metabólicas, resistencia hormonal e inflamación sistémica. El sistema endocannabinoide regula funciones en el sistema nervioso central y los tejidos periféricos, incluyendo el apetito, el metabolismo energético, la lipogénesis hepática, la sensibilidad a la insulina y a la leptina, así como el eje intestino-cerebro. Su disfunción se asocia con obesidad visceral, resistencia a la insulina y desequilibrio neuroinmunitario. Entre sus blancos, el receptor cannabinoide tipo 1 (CB1) destaca como diana terapéutica. El rimonabant, antagonista del receptor CB1, reduce el peso y mejora los parámetros cardiometabólicos, pero fue retirado por sus efectos neuropsiquiátricos. Esto impulsó el desarrollo de antagonistas periféricos del receptor CB1 con menor penetración de la barrera hematoencefálica y mayor seguridad. Paralelamente, los estudios farmacogenómicos han revelado variantes en CNR1 y SLC6A4 que influyen en la eficacia y en los efectos adversos, abriendo paso a la medicina personalizada. Este artículo revisa el papel del receptor CB1, la experiencia clínica del rimonabant y los avances en antagonistas periféricos.

Palabras clave: Obesidad. Sistema endocannabinoide. Receptor CB1. Rimonabant. Farmacoterapia. Terapia personalizada.

Abstract

Obesity is a chronic and multifactorial disease associated with metabolic alterations, hormonal resistance, and systemic inflammation. The endocannabinoid system regulates functions in both the central nervous system and peripheral tissues, including appetite, energy metabolism, hepatic lipogenesis, insulin and leptin sensitivity, as well as the gut-brain axis. Its dysfunction is linked to visceral obesity, insulin resistance, and neuroimmune imbalance. Among its targets, the cannabinoid receptor type 1 (CB1) stands out as a therapeutic candidate. Rimonabant, a CB1 antagonist, reduced body weight and improved cardiometabolic parameters, but was withdrawn due to neuropsychiatric side effects. This prompted the development of peripheral CB1 antagonists with limited blood-brain barrier penetration and improved safety profiles. In parallel, pharmacogenomic studies have identified variants in CNR1 and SLC6A4 that influence efficacy and adverse effects, paving the way for personalized medicine. This article reviews the role of CB1, the clinical trajectory of rimonabant, and advances in peripheral antagonists.

Keywords: Obesity. Endocannabinoid system. CB1 receptor. Rimonabant. Pharmacotherapy. Personalized therapy.

*Correspondencia:

Daniel Limón

E-mail: daniel.limon@correo.buap.mx

Fecha de recepción: 07-09-2025

Fecha de aceptación: 10-11-2025

DOI: 10.24875/ANC.25000059

Disponible en línea: 22-07-2026

Arch Neurocién (Mex). 2026;31(2):69-79

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 obesidad es un trastorno multifactorial caracterizado por una acumulación excesiva de tejido adiposo, resultado de un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético. Actualmente, la Organización Mundial de la Salud la reconoce como una enfermedad crónica de naturaleza neuroconductual, asociada a un estado inflamatorio sistémico persistente que conlleva importantes repercusiones metabólicas, cardiovasculares, endocrinas y psicológicas¹.

En la práctica clínica, la herramienta diagnóstica más empleada para estimar la adiposidad corporal es el índice de masa corporal (IMC), calculado dividiendo el peso (kg) entre la estatura al cuadrado (m²). De acuerdo con los criterios de los Centers for Disease Control and Prevention, un IMC < 18.5 kg/m² indica bajo peso, entre 18.5 y 24.9 kg/m² es peso normal, entre 25.0 y 29.9 kg/m² indica sobrepeso, y ≥ 30 kg/m² corresponde a obesidad. Esta última se clasifica en tres grados: clase I (IMC: 30.0-34.9 kg/m²), clase II (IMC: 35.0-39.9 kg/m²) y clase III (IMC: ≥ 40 kg/m²) u obesidad mórbida^{2,3}. Sin embargo, el IMC presenta limitaciones importantes, ya que no distingue entre tejido adiposo y masa muscular, ni proporciona información sobre la distribución corporal de la grasa. Además, no considera factores como el sexo biológico, la edad ni la composición hormonal, que influyen de manera significativa en el almacenamiento y la distribución del tejido adiposo¹. En general, las mujeres tienden a acumular grasa subcutánea en las regiones glúteas y femorales (patrón ginecoide), mientras que los hombres presentan una mayor adiposidad visceral (patrón androide), asociada con un mayor riesgo cardiometabólico⁴. Estas diferencias fisiológicas pueden generar sesgos en la interpretación del IMC, ya que un mismo valor puede representar composiciones corporales distintas entre hombres y mujeres.

Estas diferencias adquieren una dimensión epidemiológica particularmente relevante en México, donde la obesidad constituye una de las principales crisis de salud pública. Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018, el 36.1% de la población adulta presentaba obesidad, con mayor frecuencia las mujeres (40.2%) que los hombres (30.5%)⁵. Esta condición incrementa de manera significativa el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles, como diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensión arterial sistémica y dislipidemias, además de elevar la demanda de servicios de salud y los costos asociados a sus complicaciones⁶. Ante este panorama, se han desarrollado diversas estrategias para el tratamiento de la obesidad, que incluyen

desde cambios en el estilo de vida hasta intervenciones farmacológicas dirigidas a reducir la ingesta calórica, inhibir la absorción de lípidos o aumentar el gasto energético⁷. En casos de obesidad grave o refractaria a tratamientos conservadores, las intervenciones quirúrgicas, como el *bypass* gástrico, han demostrado ser altamente eficaces para lograr una pérdida de peso sostenida y mejorar significativamente la comorbilidad metabólica. En este contexto, los antagonistas del receptor cannabinoide tipo 1 (CB1) han emergido como alternativas farmacológicas prometedoras⁸. Durante estados de estrés o de restricción calórica se incrementa la actividad del sistema endocannabinoide (SEC), lo que favorece la hiperalimentación, el almacenamiento de grasa visceral y la disfunción metabólica⁹.

El presente artículo tiene como propósito revisar el papel del receptor CB1 en la regulación del metabolismo energético, así como analizar los avances farmacológicos en el desarrollo de antagonistas periféricos dirigidos a su modulación selectiva como estrategia terapéutica para la obesidad.

Rol del sistema endocannabinoide en la regulación del apetito y el metabolismo

El SEC está constituido por tres componentes principales: 1) los ligandos endógenos o endocannabinoides, principalmente la anandamida y el 2-araquidonilglicerol; 2) los receptores cannabinoides, CB1 y CB2; y 3) las enzimas encargadas de su síntesis y degradación. Estos compuestos, derivados del ácido araquidónico, son lípidos bioactivos que actúan como neuromoduladores y se sintetizan «a demanda» en respuesta a señales fisiológicas específicas¹⁰. Tras su síntesis, se difunden a través de la membrana celular hacia el espacio extracelular, donde ejercen sus efectos mediante la activación de los receptores cannabinoides. Su inactivación ocurre principalmente por hidrólisis enzimática: la anandamida es degradada por la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), y el 2-araquidonilglicerol por la monoacilglicerol lipasa¹¹. Adicionalmente, ambos endocannabinoides pueden ser metabolizados por la ciclooxigenasa-2, generando derivados oxidados biológicamente activos¹².

El CB1 es un receptor acoplado a proteínas G y se expresa predominantemente en el sistema nervioso central (SNC), con alta densidad en regiones clave para la regulación del apetito y la recompensa, como el hipotálamo, el núcleo *accumbens*, la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal^{13,14}. Su activación modula la respuesta hedónica frente a alimentos altamente palatables,

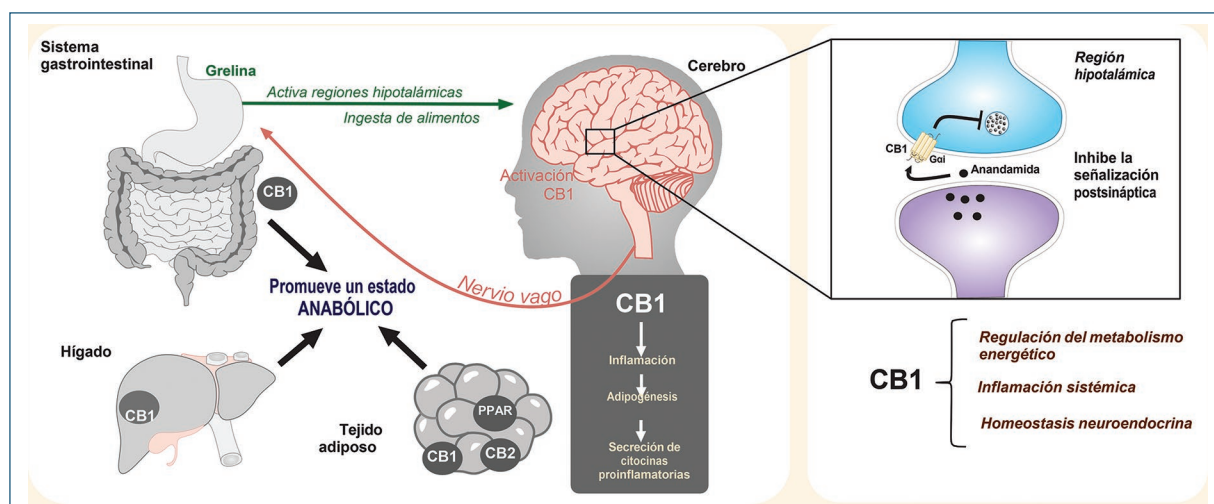


Figura 1. Modulación del apetito y el metabolismo por el receptor CB1. Este receptor, presente en el sistema nervioso central y en tejidos periféricos, regula el equilibrio energético mediante la integración de señales neuroendocrinas y metabólicas. La grelina, secretada por el tracto gastrointestinal, activa regiones hipotálamicas orexigénicas y su efecto se ve potenciado por la activación del receptor CB1. En el hipotálamo, los endocannabinoides como la anandamida activan al receptor CB1, inhibiendo la señalización postsináptica y promoviendo la ingesta alimentaria. A nivel periférico, la activación del receptor CB1 en el hígado, el intestino y el tejido adiposo favorece un estado anabólico, caracterizado por adipogénesis, inflamación y secreción de citocinas proinflamatorias. El receptor CB2, expresado en los adipocitos, también participa en la regulación del metabolismo y la inflamación local. En conjunto, estos mecanismos promueven el almacenamiento energético y contribuyen a la homeostasis sistémica.

potenciando la percepción del placer y estimulando conductas alimentarias impulsadas por recompensa¹⁵. A nivel periférico, el receptor CB1 también se encuentra en órganos metabólicamente activos, como el hígado, el tejido adiposo, el músculo esquelético, el páncreas y el tracto gastrointestinal. En estos sitios, regula funciones como la lipogénesis, la sensibilidad a la insulina, la secreción de hormonas digestivas y el almacenamiento energético, participando así en la homeostasis metabólica¹⁶ (Fig. 1).

La activación del SEC, en particular del receptor CB1, promueve un estado anabólico caracterizado por aumento del apetito, acumulación de grasa corporal y reducción del gasto energético. En modelos experimentales, la delección genética del receptor CB1 produce hipofagia, reducción de la masa grasa y aumento del metabolismo basal, lo que refuerza su papel orexigénico^{16,17}. Este efecto se ve potenciado por la estimulación de la síntesis y liberación de grelina inducida por el receptor CB1, una hormona secretada principalmente por el estómago que actúa sobre el hipotálamo para incrementar la ingesta alimentaria. Adicionalmente, la activación del receptor CB1 modula el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, integrando señales neuroendocrinas que favorecen el almacenamiento energético¹⁸.

Este efecto se manifiesta a través de la liberación de glucocorticoides, los cuales estimulan el apetito, promueven la lipogénesis y disminuyen el gasto energético, consolidando así un perfil metabólico orientado a la acumulación de reservas (Fig. 1).

En conjunto, estos hallazgos demuestran que el receptor CB1 actúa como un regulador del metabolismo energético, que integra señales periféricas y centrales que promueven un estado anabólico. Sin embargo, su función no se limita únicamente al control metabólico, sino que participa de manera activa en los mecanismos conductuales que regulan la ingesta alimentaria a nivel neuronal^{14,15}. En este contexto, la conducta alimentaria puede entenderse como la interacción de dos componentes funcionales: el homeostático y el hedónico, los cuales se encuentran estrechamente interrelacionados¹⁶.

Componentes homeostático y hedónico del comportamiento alimentario

La conducta alimentaria se regula por dos sistemas principales: 1) el homeostático, encargado de mantener el equilibrio energético mediante procesos fisiológicos, y 2) el hedónico, que impulsa el consumo de alimentos por placer o recompensa¹⁶. El SEC constituye un puente

entre ambos mecanismos. En el componente homeostático, el receptor CB1 se expresa en el hipotálamo y actúa como modulador de la actividad neuronal produciendo el neuropéptido Y y de la proteína relacionada con el agutí, favoreciendo la ingesta cuando las reservas energéticas disminuyen¹⁷. Además, la activación del receptor CB1 potencia los efectos orexigénicos de la grelina y reduce las señales anorexigénicas mediadas por la leptina y la insulina, lo que contribuye a conservar un balance energético positivo^{17,18}. Por otro lado, el componente hedónico involucra los circuitos de recompensa mediados por dopamina, particularmente en regiones como el núcleo *accumbens*, la amígdala y la corteza prefrontal. En estas áreas, los endocannabinoides promueven la liberación de dopamina ante estímulos alimentarios altamente palatables, intensificando la percepción de placer y reforzando las conductas de búsqueda de alimento^{15,16}. Este mecanismo explica por qué la estimulación del receptor CB1 puede inducir tanto la alimentación por necesidad fisiológica como el «comer por placer». Sin embargo, la hiperactivación del SEC, especialmente en contextos de dietas hipercalóricas o estrés crónico, favorece la dominancia del sistema hedónico sobre el homeostático, promoviendo la sobreingesta, la acumulación de grasa visceral y la resistencia hormonal^{14,15}.

Además, las acciones del SEC sobre la conducta alimentaria y el estado emocional dependen de su comunicación con otros sistemas de neurotransmisión que modulan la recompensa y la motivación; entre ellos destacan, además de los circuitos dopaminérgicos mesolímbicos, los sistemas serotoninérgicos, cuya interacción con el SEC amplifica su influencia en la regulación del apetito y del estado de ánimo^{19,20}.

En términos generales, el SEC actúa como un regulador dinámico del equilibrio entre los impulsos homeostáticos y hedónicos de la alimentación, integrando señales metabólicas, hormonales y emocionales que determinan la conducta alimentaria y, en última instancia, el estado energético y emocional del organismo.

Interacción del sistema endocannabinoide con los circuitos dopaminérgicos y serotoninérgicos

La influencia del SEC sobre el comportamiento alimentario y emocional depende de su comunicación funcional con otros sistemas de neurotransmisión, entre ellos los circuitos dopaminérgicos mesolímbicos y los sistemas serotoninérgicos. En el área tegmental ventral, la activación del receptor CB1 en interneuronas

GABAérgicas produce una desinhibición de las neuronas dopaminérgicas, incrementando la liberación de dopamina hacia el núcleo *accumbens* y la corteza prefrontal^{13,14}. Este mecanismo potencia la sensación de placer y refuerza las conductas motivadas por recompensa, como la ingesta de alimentos altamente palatables¹⁴.

Además, el SEC regula el tono serotoninérgico mediante la interacción de los receptores CB1 y los receptores 5-HT_{1A}/5-HT_{2C} en regiones como el hipotálamo y el hipocampo. Esta relación bidireccional influye tanto en la modulación del apetito como en el estado de ánimo, integrando funciones metabólicas y emocionales^{19,20}. La inhibición central del receptor CB1, como ocurre con el antagonista rimonabant, altera la liberación de serotonina y reduce la señalización dopaminérgica mesolímbica, lo que contribuye al desarrollo de síntomas depresivos y ansiosos observados en los pacientes tratados^{19,20}. En conjunto, estas interacciones confirman que el SEC actúa como un modulador integrador entre las vías homeostáticas del apetito y los circuitos hedónicos y emocionales del cerebro, consolidando su papel como un eje neurometabólico esencial en la fisiología del comportamiento alimentario y en los efectos derivados de su modulación farmacológica, incluidos los observados con los antagonistas del receptor CB1.

Aunque el receptor CB2 se localiza principalmente en células del sistema inmunitario, algunos estudios han reportado su expresión en el SNC. Su papel se asocia más con la modulación de la inflamación y de la homeostasis inmunometabólica, lo cual resulta relevante en condiciones como la obesidad crónica y el síndrome metabólico. Asimismo, se ha identificado su expresión en los adipocitos, donde participa en procesos como la adipogénesis, el metabolismo lipídico y la secreción de citocinas pro- y antiinflamatorias. Estas funciones sugieren un papel activo del receptor CB2 en la remodelación del tejido adiposo y en la regulación de la inflamación local, contribuyendo así al balance energético y al estado metabólico general^{21,22}.

De forma interesante, además de su acción sobre los receptores canónicos CB1 y CB2, los endocannabinoides también pueden interactuar con otras dianas moleculares no convencionales, ampliando así la diversidad de sus efectos fisiológicos²³. Por ejemplo, la anandamida es capaz de activar el canal iónico TRPV1 (receptor vanilloide tipo 1), involucrado en la nocicepción y la señalización térmica, lo que puede generar respuestas opuestas a las inducidas por la activación del receptor CB1, como la estimulación de vías excitatorias o inflamatorias. De igual modo, a concentraciones elevadas,

la anandamida puede actuar como agonista de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) gamma, modulando la transcripción génica y participando en la regulación de procesos inflamatorios y metabólicos^{24,25}.

Además de los endocannabinoides clásicos, existen compuestos afines, como la N-oleiletanolamida y la N-palmitoiletanolamida, que no activan los receptores CB1/CB2, pero ejercen sus efectos a través de receptores como PPAR alfa y TRPV1, con funciones relevantes en la regulación del apetito, el metabolismo lipídico y la inflamación. Otro ejemplo es el 2-oleoilglicerol, un agonista del receptor huérfano GPR119, cuya activación en el intestino estimula la liberación del péptido similar al glucagón tipo 1, una incretina clave en la promoción de la saciedad y el control de la glucosa sanguínea²⁶. Aunque estos receptores no canónicos presentan una señalización menos directa que los receptores CB1 y CB2, su participación en rutas metabólicas y neuroendocrinas sugiere un papel complementario, pero significativo, en la homeostasis energética.

Este panorama ha llevado a proponer una visión expandida del SEC, conocida como endocannabinoidoma, que no solo incluye a los endocannabinoides clásicos, sus receptores y enzimas, sino también a una red más amplia de lípidos relacionados, receptores adicionales y rutas de señalización convergentes²⁷. La promiscuidad de sus ligandos, la redundancia enzimática y la interacción con otros sistemas de control fisiológico hacen del SEC un sistema complejo y altamente versátil. Esta complejidad representa tanto un desafío como una oportunidad para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a trastornos metabólicos como la obesidad, la diabetes *mellitus* tipo 2 y el síndrome metabólico²⁸.

Por último, aunque el uso recreativo del cannabis, particularmente de sus compuestos con actividad sobre el receptor CB1, como el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), se ha asociado tradicionalmente con un aumento transitorio del apetito, fenómeno conocido como *munchies*; diversos estudios epidemiológicos han reportado una menor prevalencia de obesidad y un IMC más bajo en consumidores habituales en comparación con la población general. Esta aparente paradoja ha generado interés en la comunidad científica, ya que contrasta con el perfil orexigénico agudo del cannabis. Una posible explicación radica en la adaptación fisiológica al uso crónico de cannabinoides, que podría inducir una desensibilización o regulación negativa del receptor CB1, especialmente en tejidos periféricos relacionados con el metabolismo energético. Además, se ha propuesto

que el consumo sostenido de cannabis podría activar mecanismos compensatorios, como el incremento del gasto energético basal, la activación de vías termogénicas (posiblemente mediadas por el tejido adiposo marrón) o cambios en el perfil de la microbiota intestinal. No obstante, estos mecanismos siguen siendo objeto de debate, y no se descarta la influencia de factores sociodemográficos, genéticos o de estilo de vida que podrían sesgar los resultados observados en estudios poblacionales²⁹.

El receptor CB1 como integrador neurometabólico: implicaciones en el eje intestino-cerebro, resistencia hormonal y termogénesis

Además de su papel en el control del apetito y el comportamiento alimentario, el receptor CB1 ejerce funciones en la regulación de múltiples ejes fisiológicos implicados en el metabolismo energético, la inflamación sistémica y la homeostasis neuroendocrina. Su expresión tanto en el SNC como en los tejidos periféricos, incluyendo componentes del eje intestino-cerebro, lo posiciona como un integrador neurometabólico relevante en la fisiopatología de la obesidad³⁰.

En este contexto, el SEC, a través del receptor CB1 y sus ligandos endógenos, modula procesos dentro del eje intestino-cerebro. Entre estos se incluyen la señalización aferente vagal, la función de las neuronas entéricas y la secreción de péptidos gastrointestinales como el péptido YY, el péptido similar al glucagón tipo 1 y la colecistocinina³¹. Además, el SEC desempeña un papel clave en la regulación de la barrera intestinal, la respuesta inmunitaria local y la composición de la microbiota. El receptor CB1, presente en el epitelio intestinal, y el CB2, expresado en células inmunitarias de la mucosa, modulan la integridad de las uniones estrechas, la secreción de citocinas y la diferenciación de células inmunitarias³². A su vez, al influir sobre la motilidad, la inflamación y la secreción de factores antimicrobianos, el SEC impacta de manera indirecta en el equilibrio de la microbiota intestinal³³. Las evidencias experimentales indican que una dieta rica en grasas altera la producción endógena de endocannabinoides, promoviendo una activación crónica del receptor CB1, lo que se asocia con aumento de la permeabilidad intestinal, endotoxemia metabólica e inflamación hipotalámica³⁴. En contraste, la inhibición farmacológica del receptor CB1 favorece la restauración de la integridad de la barrera intestinal, la reducción de la neuroinflamación y una mayor sensibilidad a las señales de saciedad³⁵.

El receptor CB1 también modula la regulación de la sensibilidad a la leptina y la insulina. En condiciones de obesidad, la activación del receptor CB1 en el hipotálamo interfiere con la señalización leptínica mediante la sobreexpresión de SOCS3 (*suppressor of cytokine signaling 3*), un inhibidor intracelular de la vía JAK/STAT (*Janus kinase/signal transducer and activator of transcription*), y favorece la resistencia central a la leptina. A nivel periférico, el receptor CB1 inhibe la fosforilación del receptor de insulina y disminuye la translocación del transportador de glucosa tipo 4 hacia la membrana celular en tejidos como el músculo esquelético y en los adipocitos^{36,37}. Estos efectos se traducen en hiperglucemia, hiperinsulinemia y acumulación de lípidos ectópicos. La inhibición farmacológica del receptor CB1 ha mostrado restaurar la señalización insulínica en el hígado y el músculo, mejorando la tolerancia a la glucosa y favoreciendo la oxidación de ácidos grasos³⁸.

Un aspecto adicional relevante en la fisiopatología de la obesidad es la modulación del tejido adiposo marrón por el receptor CB1. Se ha demostrado que su activación regula negativamente la actividad termogénica, al disminuir la expresión de genes clave como *UCP1*, *PGC-1α* y *PRDM16*, lo que limita la capacidad del organismo para disipar energía en forma de calor^{39,40}. En contraste, el antagonismo del receptor CB1 revierte este efecto, promoviendo la activación del tejido adiposo marrón y el *browning* (transdiferenciación beige) del tejido adiposo blanco, es decir, su conversión hacia un fenotipo más termogénico. Estas acciones se traducen en un incremento sostenido del gasto energético basal y constituyen una estrategia terapéutica complementaria prometedora en el manejo de la obesidad, ya que no solo contribuyen a la reducción de la ingesta calórica, sino que también favorecen la oxidación de lípidos y la disipación de energía en forma de calor⁴¹.

Estos datos sugieren que el receptor CB1 actúa como un modulador sistémico de diversos procesos metabólicos y neuroendocrinos. Además, la intervención farmacológica sobre el receptor CB1, además de poder regular el apetito, también podría mejorar la homeostasis intestinal, restaurar la sensibilidad hormonal y activar mecanismos termogénicos, lo que refuerza su potencial como blanco terapéutico en el tratamiento de la obesidad y su comorbilidad.

Rimonabant: auge, caída y controversias

El desarrollo del rimonabant marcó un hito en la farmacología del SEC. En los años 1980 se inició la

modificación estructural del THC con el propósito de obtener un antagonista selectivo del receptor CB1⁴⁰. Fue en 1994 cuando Rinaldi-Carmona et al.⁴² sintetizaron el rimonabant (SR141716A), el primer antagonista/agonista inverso del receptor CB1, comercializado posteriormente como Acomplia^{®42,43}. En 2006, la Agencia Europea de Medicamentos aprobó su uso como coadyuvante en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad, especialmente en pacientes con comorbilidad metabólica como dislipidemias, diabetes *mellitus* tipo 2 y enfermedades cardiovasculares⁴⁴.

Desde el punto de vista molecular, el rimonabant actúa como un agonista inverso del receptor CB1, el cual es un receptor acoplado a proteínas de tipo G_{i/o}. Su activación inhibe a la enzima adenilato ciclasa, reduciendo los niveles intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y, en consecuencia, la activación de la proteína cinasa A (PKA) y otras rutas intracelulares relacionadas con el metabolismo energético y la lipólisis. Al actuar como agonista inverso, el rimonabant no solo bloquea esta señalización, sino que revierte su actividad basal constitutiva; es decir, inhibe la activación espontánea del receptor CB1 en ausencia de ligando, disminuyendo aún más la señalización intracelular mediada por AMPc y PKA⁴⁵. En modelos animales de obesidad, la administración crónica de 10 mg/kg durante 40 días redujo un 50% la masa grasa corporal y restauró la morfología de los adipocitos blancos. Estos efectos se asociaron con un aumento de la lipólisis, la expresión de enzimas β-oxidativas y un incremento sostenido del gasto energético basal⁴⁶.

La eficacia clínica del rimonabant fue evaluada en varios ensayos clínicos a doble ciego, siendo los estudios RIO (*Rimonabant In Obesity*) los más relevantes. En uno de ellos, realizado con más de 6,700 pacientes con IMC > 27 kg/m², se observó que el 48.6% de los tratados con 20 mg/día logró una pérdida de peso ≥ 5%, en comparación con el 20.0% del grupo que recibió placebo. Para pérdidas ≥ 10%, las cifras fueron del 25.2 y el 8.5%, respectivamente. Al segundo año de seguimiento, la pérdida media de peso fue de 7.5 kg en el grupo tratado, frente a 2.5 kg en el grupo con placebo. Estos resultados posicionaron al rimonabant como un agente prometedor en el tratamiento de la obesidad y sus complicaciones metabólicas⁴⁷.

Inicialmente, también se exploró su potencial en el tratamiento del tabaquismo y la adicción al alcohol, gracias a su capacidad para modular los circuitos de recompensa mediados por la dopamina en el sistema mesolímbico⁴⁸. Sin embargo, los efectos anorexigénicos observados en los primeros ensayos clínicos

orientaron su uso hacia el control del peso corporal. No obstante, con el aumento de su utilización comenzaron a reportarse con frecuencia efectos adversos psiquiátricos significativos, incluyendo ansiedad, depresión, insomnio, fatiga e incluso ideación suicida. Un metaanálisis de los estudios RIO reveló que el 26% de los pacientes tratados con 20 mg/día experimentó síntomas neuropsiquiátricos, frente al 14% en el grupo placebo, y que los tratados tenían entre 2.5 y 3 veces más probabilidades de abandonar la terapia por dichos efectos⁴⁹.

Se ha propuesto que estos eventos se relacionan con la elevada lipofilia del rimonabant, que le permite atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y bloquear los receptores CB1 en regiones cerebrales implicadas en el estado del ánimo, como la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal. La BHE es una estructura altamente selectiva que regula el transporte de moléculas desde la sangre hacia el SNC, manteniendo la homeostasis cerebral. En particular, las sustancias lipófilas pueden atravesarla por vía transcelular, disolviéndose en la bicapa lipídica de las membranas endoteliales^{19,50}. Debido a esta propiedad, el rimonabant puede ejercer efectos centrales no deseados, lo que explicaría, en parte, la aparición de síntomas neuropsiquiátricos. Estudios genéticos posteriores sugirieron que ciertos polimorfismos en los genes del receptor CB1 (*CNR1*) y del transportador de serotonina (*SLC6A4*) podrían predisponer a algunos individuos a presentar respuestas adversas de tipo ansioso o depresivo. Aunque el número de suicidios consumados fue bajo, se reportó ideación suicida en 39 pacientes tratados con 20 mg, en 6 tratados con 5 mg y en 13 en el grupo que recibió placebo, lo que generó una creciente preocupación sobre su perfil de seguridad^{51,52}.

En 2009, tras una revisión exhaustiva de su perfil de riesgo-beneficio, la Agencia Europea de Medicamentos decidió retirar el rimonabant del mercado europeo debido a la creciente evidencia de efectos adversos psiquiátricos graves. Por su parte, la Food and Drug Administration de EE.UU. nunca aprobó su comercialización, al considerar que los posibles riesgos para la salud mental superaban los beneficios terapéuticos observados en el control del peso corporal y la comorbilidad metabólica⁵³. Esta experiencia marcó un punto de inflexión en la investigación sobre el SEC, subrayando la necesidad de desarrollar antagonistas del receptor CB1 con acción periférica selectiva, capaces de preservar los beneficios metabólicos sin afectar el SNC. Actualmente, diversos compuestos, como TM38837 y JD5037, están siendo evaluados con este

enfoque y ofrecen nuevas perspectivas para el tratamiento seguro de la obesidad y su comorbilidad⁵⁴.

Retos de las nuevas estructuras químicas dirigidas al receptor CB1 y su potencial terapéutico

La experiencia clínica con rimonabant redirigió el desarrollo hacia antagonistas periféricos del receptor CB1, con selectividad tisular y énfasis en la seguridad neuroconductual. Tras la retirada del rimonabant del mercado en 2009, debido a efectos adversos neuropsiquiátricos graves, se suspendieron también los ensayos clínicos de otros antagonistas de primera generación del receptor CB1, como el surinabant, el taranabant, el otenabant y el ibipinabant. A la luz de los eventos neuropsiquiátricos observados con estos compuestos de primera generación, la estrategia actual prioriza el desarrollo de antagonistas periféricos con menor lipofilia y mayor área de superficie polar, con el fin de limitar su penetración a la BHE y preservar los beneficios metabólicos con un mejor perfil de seguridad neuroconductual⁵⁵. De forma adicional, estos fármacos presentan mayor polaridad, mayor peso molecular y menor lipofilia, lo que restringe su capacidad de atravesar la BHE. Como criterio para estimar la restricción al espacio extracerebral se ha empleado un parámetro fisicoquímico, el área de superficie polar, que se correlaciona inversamente con la permeabilidad al SNC⁵⁶.

En este contexto, los antagonistas del receptor CB1 se han clasificado en tres generaciones según su estructura química, perfil farmacocinético y etapa de desarrollo clínico⁵⁶ (Tabla 1):

- Primera generación: compuestos con alta lipofilia, acción central y elevada incidencia de efectos neuropsiquiátricos. Ejemplos: rimonabant, taranabant y otenabant.
- Segunda generación: antagonistas periféricos diseñados para evitar la penetración a la BHE y minimizar los efectos secundarios centrales. Ejemplos: AM6545 y JD5037.
- Tercera generación: nuevos derivados experimentales con perfiles optimizados para el tratamiento de trastornos metabólicos específicos, como la obesidad, la fibrosis hepática y la enfermedad renal crónica. Ejemplos: PMG-505-010, PMG-505-013 y zevaquenabant.

Como se observa en la tabla 1, solo los antagonistas de primera generación presentan capacidad de atravesar la BHE, lo que se asocia con su efecto central y perfil adverso. En contraste, los antagonistas de segunda y tercera generación han sido diseñados para actuar de

Tabla 1. Clasificación de los antagonistas del receptor CB1 según su generación, estructura, etapa clínica y capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica

Generación	Nombre genérico (compuesto)	Estructura	Etapa clínica	Permeabilidad BHE	Indicación terapéutica
Primera	Rimonabant (SR141716A)		Fase IV (retirado)	Sí	Obesidad, dislipidemia, diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
	Taranabant (MK-0364)		Fases II y III (suspendida)	Sí	Obesidad
	Otenabant (CP-945598)		Fase III (suspendida)	Sí	Obesidad
	Ibipinabant (BMS-646256)		Fase II (suspendida)	Sí	Obesidad
	Surinabant (SR14778)		Fase II (suspendida)	Sí	Obesidad, adicciones
Segunda	AM6545		Solo investigación preclínica	No	Obesidad (uso periférico selectivo)
	JD5037		Solo investigación preclínica	No	Obesidad, esteatosis hepática
Tercera	Zevaquenabant (MRI-1867)		Solo investigación preclínica	No	Enfermedad fibroinflamatoria, enfermedad renal crónica inducida por obesidad
	PMG-505-010		Solo investigación preclínica	No	Obesidad, fibrosis hepática
	PMG-505-013		Solo investigación preclínica	No	Obesidad, fibrosis hepática

manera selectiva en tejidos periféricos como el hígado, el tejido adiposo, el páncreas y el músculo esquelético, sin comprometer la estabilidad neuroconductual del paciente.

Además, se han desarrollado derivados estructurales del rimonabant con modificaciones específicas destinadas a reducir su acción central. Por ejemplo, Yang et al.⁵⁷ diseñaron los compuestos PMG-505-010 y PMG-505-013 introduciendo una función amida para aumentar su polaridad y reducir la lipofilia⁵⁷. En un modelo murino de obesidad, la administración oral durante 4 semanas elevó los niveles de AMPc, mejoró la tolerancia a la glucosa, corrigió el perfil lipídico y redujo la expresión de citocinas proinflamatorias, sin provocar alteraciones neuroconductuales. Estos derivados también han mostrado efectos antifibróticos hepáticos, al reducir la expresión de genes como *TGF-β1*, *αSMA* y *COL-1α1*, lo que les posiciona como candidatos terapéuticos tanto en la obesidad como en las fibrosis hepática⁵⁷.

Asimismo, nuevos agentes, como el zevaquenabant, han sido diseñados con doble actividad farmacológica: antagonismo del receptor CB1 y modulación de la óxido nítrico sintasa inducible, con aplicaciones potenciales en enfermedades metabólicas como la nefropatía crónica asociada a la obesidad⁵⁸. Estas estrategias estructurales reflejan el tránsito desde los antagonistas de acción central hacia compuestos más selectivos, específicos y seguros.

No obstante, a pesar de los avances en la química de estas nuevas generaciones, muchas formulaciones continúan fracasando en fases clínicas avanzadas. Tal limitación ha impulsado el interés por incorporar herramientas de farmacogenómica en el diseño de terapias dirigidas al SEC. Se ha demostrado que variantes en genes como *CNR1* (que codifica al receptor CB1) y *FAAH* (que degrada la anandamida) pueden modificar la respuesta al tratamiento. Por ejemplo, el polimorfismo rs1049353 (G1359A) en *CNR1* se ha relacionado con alteraciones en la densidad y la funcionalidad del receptor, así como con fenotipos obesogénicos. También se ha observado que el polimorfismo rs324420 en *FAAH* puede alterar los niveles basales de endocannabinoides, condicionando la eficacia o la tolerancia a su antagonismo^{58,59}.

Estudios farmacogenómicos, como el de Lazary et al.⁶⁰, han documentado que la presencia del polimorfismo 5-HTTLPR en el gen del transportador de serotonina (*SLC6A4*) se asocia con una mayor incidencia de efectos neuropsiquiátricos en pacientes tratados con rimonabant. Estos hallazgos, junto con las

variantes descritas en *CNR1* y *FAAH*, respaldan la utilidad de identificar perfiles genéticos que permitan estratificar a los pacientes y predecir la sensibilidad individual a los efectos adversos de los antagonistas del receptor CB1, orientando el desarrollo de terapias de precisión y medicina personalizada.

El reconocimiento de estos biomarcadores genéticos abre la posibilidad de desarrollar estrategias de estratificación de los pacientes^{20,60}, que podrían emplearse para identificar individuos con riesgo elevado de desarrollar depresión o ansiedad inducidas por antagonistas del receptor CB1, predecir la eficacia terapéutica según el perfil genético del receptor y seleccionar el tipo de compuesto (central o periférico) más adecuado para cada paciente. Aunque estas estrategias de medicina personalizada aún no forman parte de la práctica clínica habitual, representan una línea de investigación con gran potencial para optimizar la relación beneficio-riesgo en las terapias dirigidas al SEC. Su validación mediante estudios clínicos multicéntricos e integradores, que combinen genética y datos clínicos, neuroconductuales y metabólicos, será clave para el diseño de tratamientos más eficaces y seguros contra la obesidad y su comorbilidad.

Conclusión

El receptor CB1 representa un blanco terapéutico relevante en el abordaje de la obesidad, dado su papel central en la regulación del apetito y la homeostasis energética. Si bien el rimonabant marcó un hito en la farmacología del SEC, su retirada evidenció la necesidad de desarrollar moléculas con mejor perfil de seguridad. Los nuevos antagonistas periféricos del receptor CB1, al no penetrar en el SNC, ofrecen una alternativa prometedora para el tratamiento de los trastornos metabólicos. La integración de estrategias farmacogenómicas podría optimizar la respuesta terapéutica individualizada, minimizando los riesgos y maximizando los beneficios. Se requieren mayor investigación preclínica y ensayos clínicos que consoliden la seguridad y la eficacia de estos fármacos de nueva generación.

Contribución de los autores

J. Díaz-Luis: investigación, redacción del borrador original y conceptualización. F. Patricio: validación, conceptualización, redacción del borrador original, revisión y edición, visualización e investigación. J. Camargo-Meneses: investigación y redacción del borrador original. A. Patricio-Martínez: redacción del borrador original,

visualización, investigación, validación y supervisión. D. Limón: adquisición de financiamiento, investigación, redacción del borrador original, visualización, supervisión, conceptualización, validación, revisión y edición.

Financiamiento

Esta investigación contó con el apoyo del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT-México), mediante el Proyecto de Ciencia de Frontera número CF-2023-G-597, y de la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado de la BUAP, por el Proyecto VIEP ID: 00530, 2025, otorgado a Daniel Limón.

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, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

- Nuttall FQ. Body mass index: obesity, BMI, and health: a critical review. *Nutr Today*. 2015;50:117-28.
- Centers for Disease Control and Prevention. About BMI. Atlanta (GA): CDC. (Consultado el 28-06-2025.) Disponible en: <https://www.cdc.gov/bmi/about/index.html>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Índice de masa corporal (IMC) – Adultos. Atlanta (GA): CDC. (Consultado el 28-06-2025.) Disponible en: https://www.cdc.gov/healthyweight/spanish/assessing/bmi/adult_bmi/index.html.
- Barquera S, Hernández-Barrera L, Trejo-Valdivia B, Shamah T, Campos-Nonato I, Rivera-Dommarco J. Obesidad en México, prevalencia y tendencias en adultos. *Ensanut 2018-19. Salud Publica Mex*. 2020; 62:682-92.
- Hildebrand S, Pfeifer A. The obesity pandemic and its impact on non-communicable disease burden. *Pflügers Arch*. 2025;477:657-68.
- Bergin S, Kendig EL. Obesity. En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. (Consultado el 28-06-2025.) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562269/>.
- Soler-Cedeno O, Xi ZX. Neutral CB1 receptor antagonists as pharmacotherapies for substance use disorders: rationale, evidence, and challenge. *Cells*. 2022;11:3262.
- Silvestri C, Di Marzo V. The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders. *Cell Metab*. 2013; 17:475-90.
- Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry*. 2016;79:516-25.
- Lu HC, Mackie K. Review of the endocannabinoid system. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021;6:607-15.
- Alhouayek M, Muccioli GG. COX-2-derived endocannabinoid metabolites as novel inflammatory mediators. *Trends Pharmacol Sci*. 2014;35:284-92.
- Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:1932-6.
- Busquets-García A, Bains J, Marsicano G. CB1 receptor signaling in the brain: extracting specificity from ubiquity. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43:4-20.
- Friemel CM, Zimmer A, Schneider M. The CB1 receptor as an important mediator of hedonic reward processing. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39:2387-96.
- Piazza PV, Cota D, Marsicano G. The CB1 receptor as the cornerstone of exostasis. *Neuron*. 2017;93:1252-74.
- Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Gröblner Y, Flachskamm C, Schubert M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest*. 2003;112:423-31.
- Micioni Di Bonaventura E, Botticelli L, Del Bello F, Giorgioni G, Piergentili A, Quaglia W, et al. Assessing the role of ghrelin and the enzyme ghrelin O-acyltransferase (GOAT) system in food reward, food motivation, and binge eating behavior. *Pharmacol Res*. 2021; 172:105847.
- Grabon W, Rheims S, Smith J, Bodenec J, Belmeguenai A, Bezin L. CB2 receptor in the CNS: from immune and neuronal modulation to behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;150:105226.
- Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS*. 2020;17:69.
- de Luis DA, Ovalle HF, Soto GD, Izaola O, de la Fuente B, Romero E. Role of genetic variation in the cannabinoid receptor gene (CNR1) (G1359A polymorphism) on weight loss and cardiovascular risk factors after liraglutide treatment in obese patients with diabetes mellitus type 2. *J Invest Med*. 2014;62:324-7.
- Rossi F, Bellini G, Luongo L, Manzo I, Tolone S, Tortora C, et al. Cannabinoid receptor 2 as antiobesity target: inflammation, fat storage, and browning modulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3469-78.
- Morales P, Reggio PH. An update on non-CB1, non-CB2 cannabinoid related G-protein-coupled receptors. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017; 2:265-73.
- Cao E, Cordero-Morales JF, Liu B, Qin F, Julius D. TRPV1 channels are intrinsically heat sensitive and negatively regulated by phosphoinositide lipids. *Neuron*. 2013;77:667-79.
- Iannotti FA, Vitale RM. The endocannabinoid system and PPARs: focus on their signalling crosstalk, action and transcriptional regulation. *Cells*. 2021;10:586.
- De Petrocellis L, Di Marzo V. Non-CB1, non-CB2 receptors for endocannabinoids, plant cannabinoids, and synthetic cannabinomimetics: focus on G-protein-coupled receptors and transient receptor potential channels. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2010;5:103-21.
- Di Marzo V. New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17:623-39.
- Veilleux A, Di Marzo V, Silvestri C. The expanded endocannabinoid system/endocannabinoidome as a potential target for treating diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2019;19:117.
- Kurtov M, Rubinić I, Likić R. The endocannabinoid system in appetite regulation and treatment of obesity. *Pharmacol Res Perspect*. 2024; 12:e70009.
- Sharkey KA, Wiley JW. The role of the endocannabinoid system in the brain-gut axis. *Gastroenterology*. 2016;151:252-66.
- Srivastava RK, Lutz B, Ruiz de Azua I. The microbiome and gut endocannabinoid system in the regulation of stress responses and metabolism. *Front Cell Neurosci*. 2022;16:867267.
- López-Gómez L, Szymaszkiewicz A, Zielinska M, Abalo R. The enteric glia and its modulation by the endocannabinoid system, a new target for cannabinoid-based nutraceuticals? *Molecules*. 2022;27:6773.
- Cuddihy H, MacNaughton WK, Sharkey KA. Role of the endocannabinoid system in the regulation of intestinal homeostasis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022;14:947-63.
- Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pachter P, Liu J, Radaeva S, Bártkai S, et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest*. 2005;115:1298-305.
- Vari F, Serra I, Friuli M, Cavallo V, Gammaldi N, Vergara D, et al. Pharmacological potential of endocannabinoid and endocannabinoid-like compounds in protecting intestinal structure and metabolism under high-fat conditions. *Front Pharmacol*. 2025;16:1567543.
- Motaghedi R, McGraw TE. The CB1 endocannabinoid system modulates adipocyte insulin sensitivity. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16: 1727-34.

36. Tam J, Szanda G, Drori A, Liu Z, Cinar R, Kashiwaya Y, et al. Peripheral cannabinoid-1 receptor blockade restores hypothalamic leptin signaling. *Mol Metab*. 2017;6:1113-25.
37. Lipina C, Vaanholt LM, Davidova A, Mitchell SE, Storey-Gordon E, Hamblly C, et al. CB1 receptor blockade counters age-induced insulin resistance and metabolic dysfunction. *Aging Cell*. 2016;15:325-35.
38. Lahesmaa M, Eriksson O, Gnad T, Oikonen V, Bucci M, Hirvonen J, et al. Cannabinoid type 1 receptors are upregulated during acute activation of brown adipose tissue. *Diabetes*. 2018;67:1226-36.
39. Iyer MS, Paszkiewicz RL, Bergman RN, Richey JM, Woolcott OO, Asare-Bediako I, et al. Activation of NPRs and UCP1-independent pathway following CB1R antagonist treatment is associated with adipose tissue beiging in fat-fed male dogs. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;317:E535-47.
40. Bajzer M, Olivieri M, Haas MK, Pfluger PT, Magrisso IJ, Foster MT, et al. Cannabinoid receptor 1 (CB1) antagonism enhances glucose utilisation and activates brown adipose tissue in diet-induced obese mice. *Diabetologia*. 2011;54:3121-31.
41. Sam AH, Salem V, Ghatei MA. Rimonabant: from RIO to ban. *J Obes*. 2011;2011:432607.
42. Rinaldi-Carmona M, Barth F, Héaulme M, Shire D, Calandra B, Congy C, et al. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett*. 1994;350:240-4.
43. Samat A, Tomlinson B, Taheri S, Thomas GN. Rimonabant for the treatment of obesity. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2008;3:187-93.
44. European Medicines Agency. Acomplia: EPAR – Summary for the public. London: EMA; 2007. (Consultado el 28-06-2025.) Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/acompila-epar-summary-public_en.pdf
45. Salamone JD, McLaughlin PJ, Sink K, Makriyannis A, Parker LA. Cannabinoid CB1 receptor inverse agonists and neutral antagonists: effects on food intake, food-reinforced behavior and food aversions. *Physiol Behav*. 2007;91:383-8.
46. Jbilo O, Ravinet-Trillou C, Arnone M, Buisson I, Bribes E, Péleraux A, et al. The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance. *FASEB J*. 2005;19:1567-9.
47. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J; RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America, a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:761-75.
48. Bosquez-Berger T, Szanda G, Straiker A. Requiem for rimonabant: therapeutic potential for cannabinoid CB1 receptor antagonists after the fall. *Drugs Drug Candidates*. 2023;2:689-707.
49. Office of Drug Evaluation I. Medical review: Acomplia (rimonabant) 5 mg/20 mg tablets. Rockville (MD): Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; 2007. (Consultado el 20-07- 2025.) Disponible en: <https://www.wsj.com/public/resources/documents/ fdaa-acompila20070611.pdf>
48. Moreira FA, Crippa JA. The psychiatric side-effects of rimonabant. *Braz J Psychiatry*. 2009;31:145-53.
49. Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS*. 2020;17:69.
50. Moreira FA, Crippa JA. The psychiatric side-effects of rimonabant. *Braz J Psychiatry*. 2009;31:145-53.
51. Gonda X, Hullam G, Antal P, Eszlari N, Petschner P, Hökfelt TG, et al. Significance of risk polymorphisms for depression depends on stress exposure. *Sci Rep*. 2018;8:3946.
52. Cohen Y, Kolodziej A, Morningstar M. Seventeen years since rimonabant's downfall: reassessing its suicidality risk profile. *Obesity (Silver Spring)*. 2024;32:1235-44.
53. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa: Acomplia® (rimonabant): evaluación del balance beneficio/riesgo. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. (Consultado el 20-07-2025.) Disponible en: http://aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/docs/NI_2008-18-act.pdf
54. Vasincu A, Rusu RN, Ababei DC, Neamtu M, Arcan OD, Macadan I, et al. Exploring the therapeutic potential of cannabinoid receptor antagonists in inflammation, diabetes mellitus, and obesity. *Biomedicines*. 2023;11:1667.
55. Kirilly E, Gonda X, Bagdy G. CB1 receptor antagonists: new discoveries leading to new perspectives. *Acta Physiol (Oxf)*. 2012;205:41-60.
56. Cinar R, Iyer MR, Kunos G. The therapeutic potential of second and third generation CB1R antagonists. *Pharmacol Ther*. 2020;208:107477.
57. Yang H, Park M, Lee JH, Kim B, Moon CS, Bae S, et al. New peripherally-restricted CB1 receptor antagonists, PMG-505-010 and -013 ameliorate obesity-associated NAFLD and fibrosis. *Biomed Pharmacother*. 2024;180:117501.
58. Sadeghian M, Rahmani S, Mansoori A. G1359A variant of the cannabinoid receptor gene (rs1049353) and obesity-related traits and related endophenotypes: a meta-analysis. *Ann Nutr Metab*. 2018;73:76-85.
59. Balsevich G, Petrie GN, Heinz DE, Singh A, Aukema RJ, Hunker AC, et al. A genetic variant of fatty acid amide hydrolase (FAAH) exacerbates hormone-mediated orexigenic feeding in mice. *Elife*. 2023;12:e81919.
60. Lazary J, Juhasz G, Hunyady L, Bagdy G. Personalized medicine can pave the way for the safe use of CB1 receptor antagonists. *Trends Pharmacol Sci*. 2011;32:270-80.

Depresión en la vejez como un síndrome de desconexión: una síntesis realista RAMESES de correlatos neurocognitivos y neurofuncionales

Late life depression as a disconnection syndrome: a RAMESES realist synthesis of neurocognitive and neurofunctional correlates

Jorge D. López-Sánchez^{1,2*}, Dora E. Granados-Ramos¹ y Blandina Bernal-Morales²

¹Facultad de Psicología-Xalapa, Laboratorio de Psicobiología; ²Instituto de Neuroetología. Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver., México

Resumen

Antecedentes: La depresión en la vejez es un síndrome prevalente en adultos mayores, caracterizado por síntomas neuropsiquiátricos y alteraciones cognitivas. **Objetivo:** Examinar cómo interactúan los contextos y los mecanismos para generar resultados cognitivos en la depresión en la vejez, y cómo estos patrones respaldan su conceptualización como un síndrome de desconexión. **Método:** Siguiendo los estándares de publicación RAMESES se realizaron búsquedas iterativas en PubMed de artículos publicados entre enero de 2013 y enero de 2024. La inclusión se basó en criterios de relevancia (aporte a la teoría) y rigor (credibilidad de los datos). Se incluyeron 48 estudios. **Resultados:** Los hallazgos mostraron alteraciones en cognición global, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento y memoria. Estas disfunciones emergieron de configuraciones contexto-mecanismo-resultado (C-M-O). En adultos con depresión de inicio tardío y comorbilidad vascular (C), las hiperintensidades de la sustancia blanca (M) interrumpieron la conectividad frontosubcortical, generando disfunción ejecutiva (O). En la depresión persistente (C), la hiperactivación del eje hipotálamico-hipofisario-adrenal (M) derivó en declive de la memoria y mayor riesgo de demencia (O). Las alteraciones neurofuncionales también fueron relevantes: en las mujeres con depresión moderada-grave (C), la hipsincronización de la red por defecto (M) afectó la atención (O), mientras que en pacientes con respuesta limitada a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (C) la ineficiencia de la red de control cognitivo (M) explicó los déficits en planificación (O). **Conclusiones:** Estos patrones demuestran que la depresión en la vejez implica mecanismos neuroanatómicos y neurofuncionales interconectados. Reconocerla como un síndrome de desconexión tiene implicaciones clínicas para intervenciones adaptadas y estrategias preventivas que fortalezcan la reserva cognitiva.

Palabras clave: Depresión en la vejez. Deterioro cognitivo. Envejecimiento. Conectividad. Redes cerebrales.

Abstract

Background: Late-life depression (LLD) is a prevalent syndrome in older adults, characterized by neuropsychiatric symptoms and multidomain cognitive impairments. **Objective:** To examine how contexts and mechanisms interact to generate cognitive outcomes in LLD, and how these patterns support its conceptualization as a disconnection syndrome. **Method:** Following

*Correspondencia:

Jorge D. López-Sánchez
E-mail: jorgelopez02@uv.mx

Fecha de recepción: 05-08-2025
Fecha de aceptación: 10-11-2025
DOI: 10.24875/ANC.M25000046

Disponible en línea: 22-07-2026
Arch Neurocién (Mex). 2026;31(2):80-92
www.archivosdeneurociencias.mx

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

the RAMESES publication standards, we performed iterative searches in PubMed for articles published between January 2013 and January 2024. Inclusion was based on relevance (contribution to theory-building or testing) and rigour (credibility of the data). Forty-eight studies were retained. **Results:** Findings consistently showed impairments in global cognition, executive functions, processing speed, and memory. These deficits emerged through distinct context-mechanism-outcome (C-M-O) configurations. For example, in older adults with late-onset depression and vascular comorbidity (C), white matter hyperintensities (M) disrupted fronto-subcortical connectivity, leading to executive dysfunction and cognitive slowing (O). In cases of persistent depression (C), hypothalamic-pituitary-adrenal-axis hyperactivation and inflammation (M) produced memory decline and increased dementia risk (O). Importantly, neurofunctional disruptions also played a key role: in women with moderate-severe depression (C), hyper-synchronization of the default mode network (M) impaired sustained attention and cognitive flexibility (O); while in patients with limited SSRI response (C), inefficiency of the cognitive control network (M) explained persistent deficits in planning and judgment (O). **Conclusion:** These C-M-O patterns demonstrate that LLD involves interconnected neuroanatomical and neurofunctional mechanisms. Recognizing LLD as a disconnection syndrome has significant implications for tailoring pharmacological and psychotherapeutic interventions and for preventive strategies aimed at strengthening cognitive reserve in late life.

Keywords: Late-life depression. Cognitive impairment. Aging. Connectivity. Brain networks.

Introducción

Los trastornos del estado de ánimo se encuentran entre las formas más prevalentes de enfermedad mental¹. La depresión afecta a más de 280 millones de personas en todo el mundo². Esta patología puede provocar numerosas alteraciones, entre ellas alteraciones del estado de ánimo, sentimientos extremos de tristeza, aumento de peso, anhedonia, enlentecimiento psicomotor, trastornos del sueño y déficits cognitivos^{3,4} y culminar en suicidio².

El diagnóstico de los trastornos depresivos suelen hacerlo clínicos siguiendo criterios diagnósticos estandarizados, como los establecidos en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision*. Este manual distingue entre trastorno depresivo mayor (TDM) y trastorno depresivo persistente, previamente denominado distimia, que difieren principalmente en la duración, la intensidad y el impacto funcional de los síntomas³.

Aunque los síntomas de la depresión están bien caracterizados en la edad adulta, el envejecimiento introduce características clínicas distintivas, tales como estado de ánimo deprimido, fatiga, apatía, quejas somáticas y disminución de la motivación, junto a una mayor prevalencia de alteraciones cognitivas y psicomotoras⁵. A pesar de la evidencia creciente, los mecanismos neurocognitivos subyacentes a estas alteraciones en la depresión en la vejez (DEV) solo se entienden parcialmente⁶⁻⁸. Entender esta interacción es clínicamente relevante porque la mayoría de los síntomas depresivos son modificables mediante intervenciones farmacológicas y terapéuticas, lo que

sugiere que su contribución al avance neuropatológico podría potencialmente mitigarse^{9,10}.

Los avances recientes en neuroimagen y neurociencia cognitiva han puesto de relieve que la DEV implica alteraciones en redes cerebrales de gran escala más que déficits regionales aislados. No obstante, los mecanismos específicos que vinculan estas alteraciones neurofuncionales con el deterioro cognitivo (DC) siguen siendo poco comprendidos.

En este sentido, este estudio tuvo como objetivo sintetizar la evidencia reciente (2013-2024) sobre los correlatos neurocognitivos y neurofuncionales de la DEV a través del marco de síntesis realista y metanarrativa de la evidencia (RAMESES). Este enfoque permite identificar configuraciones contexto-mecanismo-resultado (C-M-R) que explican cómo los contextos biológicos, clínicos y demográficos interactúan con los mecanismos neurales para producir resultados cognitivos. A través de esta síntesis, buscamos aclarar en qué medida la DEV puede conceptualizarse como un síndrome de desconexión y analizar sus implicaciones en materia de prevención y tratamiento en el envejecimiento mediante la integración de hallazgos de estudios de neuroimagen, neuropsicología y neuroendocrinología.

Método de revisión

La presente revisión se realizó de conformidad con los estándares *Realist and Meta-narrative Evidence Syntheses: Evolving Standards* (estándares de publicación RAMESES), que pertenecen a las guías de la *EQUATOR Network* para una comunicación transparente de la investigación en salud. Se seleccionó el enfoque de síntesis realista porque permite explorar

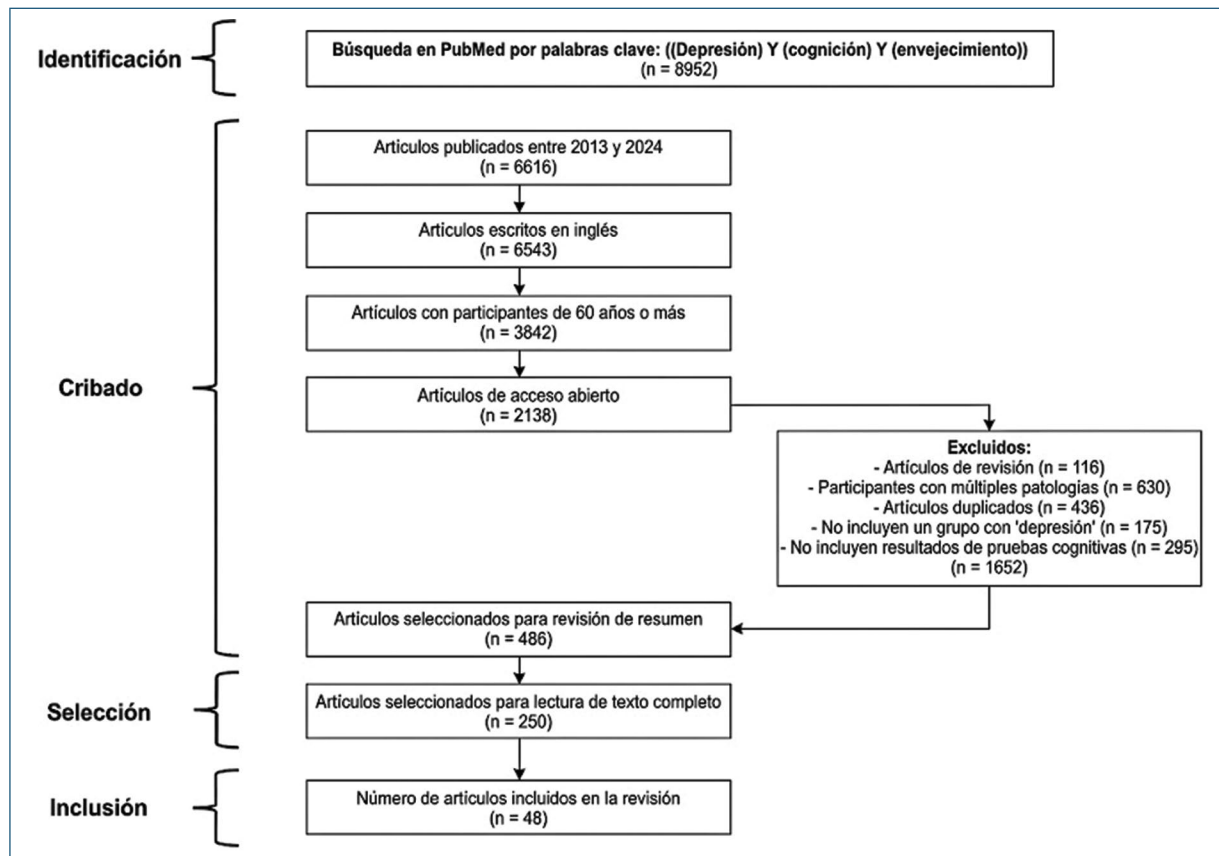


Figura 1. Diagrama de flujo paso a paso del proceso de búsqueda y selección de artículos.

cómo y por qué contextos específicos (C) y mecanismos (M) generan resultados cognitivos (R) en la DEV.

El proceso de selección de artículos comprendió 4 etapas iterativas: identificación, cribado, selección e inclusión, resumidas en la [figura 1](#).

Durante la etapa de identificación, se realizaron búsquedas iterativas en la base de datos electrónica PubMed, utilizando la combinación de palabras clave «depresión» Y «cognición» Y «envejecimiento». Se aplicaron filtros por fecha de publicación (enero de 2013-enero de 2024) y artículos revisados por pares en idioma inglés. La última búsqueda se completó el 10 de marzo de 2024. También se revisaron manualmente las listas de referencias de los estudios incluidos para identificar artículos potencialmente relevantes que no hubieran sido detectados en la búsqueda en la base de datos.

En la etapa de cribado, se excluyeron todos aquellos artículos que no cumplían los criterios básicos de elegibilidad como, por ejemplo, manuscritos no publicados, editoriales, cartas y capítulos de libro. Dos revisores evaluaron de forma independiente los resúmenes con base en los principios de relevancia, es decir, hasta qué punto el

estudio contribuía a la construcción o comprobación de teoría, y rigor, es decir, la credibilidad y transparencia de los métodos utilizados para los datos. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión hasta alcanzar consenso.

Durante la etapa de selección, se recuperaron y revisaron en detalle los textos completos de los estudios elegibles. En la etapa de inclusión, 48 estudios cumplieron los criterios y fueron retenidos para la síntesis. Para cada estudio, la extracción de datos se centró en identificar contextos (C), mecanismos (M) y resultados (R) relevantes para la función cognitiva en la DEV. A través de una lógica realista de análisis, buscamos semirregularidades entre los estudios, es decir, patrones recurrentes transversales a los estudios, comparamos explicaciones alternativas y refinamos progresivamente la teoría emergente que conceptualiza la DEV como un síndrome de desconexión.

Resultados

La síntesis logró identificar un total de 48 estudios que exploraban aspectos cognitivos y neurofuncionales

de la DEV. Los hallazgos se organizan según los principales dominios cognitivos afectados y sus mecanismos neurobiológicos asociados, siguiendo el marco C-M-R propuesto por RAMESES.

Depresión en la vejez y DC

La DEV se define como un episodio de TDM que aparece por primera vez en una persona mayor de 60 años, aunque el intervalo de edad oscila entre los 50 y los 65 años^{11,12}. La prevalencia estimada de la DEV se sitúa entre el 4 y el 9%¹³. Las personas con DEV tienen hasta un 22% más de probabilidad de presentar DC que adultos mayores sin depresión¹⁴. La DEV se ha descrito como un síndrome caracterizado por síntomas neuropsiquiátricos y DC multidominio¹⁵⁻¹⁷. Recientemente, debido a sus anomalías neurofuncionales, la DEV ha pasado a conocerse como un «síndrome de desconexión cerebral»¹⁸.

Las personas con depresión de inicio tardío (DIT) presentan déficits cognitivos más graves que aquellas con depresión de inicio temprano (DITe), en quienes síntomas cursan antes de los 60 años; en particular, las personas con DITe refieren más síntomas de desregulación del estado de ánimo, tales como ansiedad, tristeza o anhedonia; por el contrario, las personas con DIT refieren una combinación de síntomas de desregulación del estado de ánimo y alteraciones cognitivas. Estos resultados llevan a plantear la hipótesis de que la DIT podría indicar la presencia de un trastorno neuropatológico leve que contribuye tanto al deterioro cognitivo como a la desregulación del estado de ánimo¹⁴. Desde una perspectiva neurofuncional, estas diferencias son congruentes con la evidencia de desconexión frontosubcortical y una menor eficiencia en redes de control ejecutivo (RCE) de gran escala, como se ha descrito previamente en la investigación de neuroimagen sobre la DEV.

Los síntomas depresivos son habituales en personas con enfermedades de etiología subcortical, como demencia vascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y parálisis supranuclear, entre otras¹⁹. Esta interacción entre síntomas de depresión y patología cognitiva presenta un alto porcentaje de comorbilidad, que se sitúa entre el 20 y el 50% de los adultos mayores de 65 años. Asimismo, el 60% de los adultos mayores con TDM presenta DC incluso en ausencia de patología demencial^{20,21}. Estas comorbilidades comparten mecanismos neurobiológicos comunes, entre ellos desregulación dopaminérgica, procesos inflamatorios y alteración de las vías corticosubcorticales, que podrían explicar el solapamiento entre los síntomas depresivos y cognitivos en la vida tardía.

Se han evaluado múltiples dominios cognitivos en la búsqueda de alteraciones asociadas a la depresión; entre ellos se encuentran las funciones ejecutivas, la memoria, la atención y los procesos perceptivos^{5,21,22}. Estas alteraciones se han correlacionado con frecuencia a la gravedad de los síntomas depresivos, de modo que los adultos mayores con sintomatología depresiva elevada muestran peor rendimiento en tareas de aprendizaje verbal, recuperación verbal, tareas visuoespaciales, fluidez verbal, memoria visual y orientación que quienes no presentan depresión²³. Los hallazgos de neuroimagen sugieren que esta alteración multidominio refleja una menor eficiencia de las redes cerebrales implicadas en el control cognitivo y el procesamiento autorreferencial, un mecanismo que también se analiza más adelante en esta síntesis.

En cuanto al curso temporal de la depresión, definido como la historia de episodios depresivos y su cronicidad, se ha observado que el DC global es más prevalente en adultos mayores con depresión persistente que en aquellos sin depresión²⁴, y que dicho DC depende de fluctuaciones significativas de la sintomatología depresiva²⁵ y no necesariamente del número de episodios depresivos¹². Este patrón podría reflejar alteraciones biológicas sostenidas, tales como la hiperactivación crónica de los sistemas neuroendocrinos asociados al estrés y la señalización inflamatoria, que interfieren con la plasticidad neural y la flexibilidad cognitiva.

Asimismo, al evaluar longitudinalmente la relación existente entre los síntomas depresivos y la cognición, se observó que los síntomas depresivos más graves se daban en sujetos con DC grave; no obstante, esta relación se debilita estadísticamente en evaluaciones sucesivas, en las que los sujetos expresaron menos síntomas, lo cual podría explicarse por la incapacidad de la persona para identificar la presencia de síntomas depresivos debido a la gravedad del DC²⁶. Esta atenuación también podría reflejar una desconexión neural progresiva, en la que el daño de los circuitos frontoparietales y límbicos reduce la conciencia de los cambios emocionales y cognitivos.

En el envejecimiento, el DC subjetivo es frecuente y se caracteriza por la autopercepción de que los propios procesos cognitivos se encuentran en un deterioro significativo en comparación con un estado previo²⁷. Las quejas subjetivas de memoria (QSM) son las más descritas y están asociadas a la presencia de síntomas depresivos, no así al rendimiento en evaluaciones cognitivas objetivas^{27,28}. En este sentido, en la depresión existe la posibilidad de percibir que la propia cognición va empeorando y, en consecuencia, de influir en el estado de ánimo y la

motivación para realizar actividades cotidianas. A nivel neurofuncional, este fenómeno está asociado a un aumento de la sincronización dentro de la red neuronal por defecto (RND), lo cual fomenta la rumiación autorreferencial y el sesgo cognitivo negativo.

En cuanto a las actividades cotidianas, las actividades físicas y de ocio se consideran actividades cognitivamente estimulantes; estas últimas actúan como mediadoras entre la sintomatología depresiva y la cognición global, incluidos dominios cognitivos tales como la memoria, el lenguaje, la velocidad de procesamiento y el funcionamiento ejecutivo⁸. Una menor participación en actividades cognitivamente estimulantes aumenta el riesgo de deterioro cognitivo en adultos mayores con DEV, generando un ciclo negativo en el que la depresión afecta la capacidad de participar en actividades estimulantes y, por tanto, acaba afectando la cognición⁸. Esta menor implicación también limita la activación de vías neurales compensatorias, debilita la reserva cognitiva y refuerza los procesos de desconexión subyacentes al deterioro cognitivo en la DEV.

Disfunciones cognitivas en la DEV

El impacto que tienen los síntomas depresivos en los procesos cognitivos es muy variado; existe abundante evidencia de alteraciones en la mayoría de los dominios cognitivos, de los cuales los más estudiados son la cognición global, las funciones ejecutivas, la velocidad de procesamiento y la memoria. Estas alteraciones dependen de factores diferenciales como la gravedad de los síntomas, el curso temporal de la depresión y otras características sociodemográficas, si bien algunos estudios han mostrado efectos independientes de cada una de estas variables²³. Existen diferencias que conviene describir; por ejemplo, los sujetos con DIT tienen un peor rendimiento en tareas asociadas al aprendizaje verbal y la memoria que los sujetos con DITe¹². La evidencia neurobiológica sugiere que estas alteraciones cognitivas corresponden a patrones específicos de disfunción de las redes cerebrales. En concreto, la menor integridad de los tractos de sustancia blanca así como la menor sincronización entre las redes de control cognitivo y la RND se han asociado a la gravedad del DC en la DEV, lo cual avala la visión de la depresión como un trastorno de conectividad alterada^{16,17}.

Cognición global

Es posible observar que, en comparación con individuos sanos, los adultos mayores con depresión tienen

un peor rendimiento en tareas de cognición global, así como en memoria episódica, atención, velocidad de procesamiento y habilidades visuoespaciales^{6,29,30}. Aunque se han descrito alteraciones en múltiples dominios cognitivos, todavía se desconoce qué proceso neuropsicológico es más sensible a la depresión³¹. Estos déficits cognitivos generalizados son congruentes con reducciones globales de la eficiencia de la conectividad funcional (CF), en particular dentro de las redes frontoparietales y cingulooperculares (RCO), que desempeñan funciones centrales en el mantenimiento del control cognitivo y la atención.

Se han hallado diferencias cognitivas entre adultos mayores que habían sufrido episodios depresivos, aquellos que nunca habían presentado depresión y aquellos que habían sufrido depresión pero se habían recuperado. A este respecto, al contrastar longitudinalmente las alteraciones cognitivas de adultos mayores sin depresión con las de aquellos que presentaban depresión y posteriormente se recuperaron, se observó que estos últimos tenían peor rendimiento cognitivo desde el principio que sujetos no deprimidos; no obstante, en evaluaciones posteriores, los sujetos que seguían deprimidos tuvieron un peor rendimiento en tareas de fluidez verbal²³. Esta persistencia del deterioro incluso después de la remisión sugiere una alteración duradera de la eficiencia de las redes neurales más que un efecto temporal dependiente del estado, lo que implica una vulnerabilidad neurofuncional a largo plazo.

También se observó un peor rendimiento cognitivo en todos los dominios, excepto en la memoria visual, en aquellos sujetos que desarrollaron síntomas de depresión en evaluaciones sucesivas frente a sujetos no deprimidos estables. Asimismo, los sujetos que presentaron síntomas persistentes de depresión en ambas evaluaciones tuvieron peor rendimiento cognitivo que los otros grupos²³. Estos hallazgos coinciden con estudios longitudinales de neuroimagen que indican que los síntomas depresivos crónicos predicen una disminución de la conectividad frontosubcortical y una menor eficiencia global de las redes cognitivas, lo que respalda aún más la hipótesis de la DEV como un síndrome de desconexión.

Funciones ejecutivas

Otros estudios¹⁵ señalan que, en adultos mayores con un patrón persistente de síntomas depresivos, se observan disminuciones más significativas de las funciones ejecutivas y la atención.

Tanto las funciones ejecutivas como la velocidad de procesamiento parecen ser algunos de los procesos

cognitivos más afectados por la depresión; la disfunción de estos procesos podría explicar por qué las personas con depresión presentan mayor discapacidad¹⁴. Una de las implicaciones clínicas de la disfunción ejecutiva es el deterioro de la capacidad para realizar actividades instrumentales de la vida diaria, lo cual acarrea complicaciones en el funcionamiento independiente¹⁵. Los estudios de neuroimagen y electrofisiología han mostrado que estos déficits ejecutivos se asocian con frecuencia a una actividad alterada en la red de control cognitivo (RCC), así como a una menor conectividad frontosubcortical, mecanismos que comprometen el control inhibitorio y la conducta dirigida a objetivos. La ineficiencia funcional dentro de estos circuitos se ha propuesto como uno de los sustratos neurales del «síndrome depresión-disfunción ejecutiva» observado con frecuencia en la DEV¹⁸.

Velocidad de procesamiento

En el envejecimiento, la depresión altera la velocidad de procesamiento, lo que suele observarse como una ralentización de la capacidad para realizar tareas cognitivas; específicamente, la velocidad de procesamiento actúa como un proceso mediador entre los síntomas de depresión y el rendimiento en las actividades instrumentales de la vida diaria, pero también en otros procesos cognitivos, como las funciones ejecutivas y la memoria³².

A largo plazo, el aumento de la gravedad de los síntomas depresivos produce un deterioro más pronunciado de la velocidad de procesamiento, lo que indica que la gravedad de los síntomas iniciales no es el factor de riesgo más relevante a nivel cognitivo, sino más bien el momento de aparición y la trayectoria de empeoramiento de los síntomas depresivos⁵. A nivel neurofuncional, los déficits en la velocidad de procesamiento se han asociado a una menor conectividad frontoparietal y una reducción de la señalización dopaminérgica, lo que conduce a una transferencia de información más lenta entre regiones corticales. Esta ineficiencia de red contribuye tanto al enlentecimiento psicomotor como a la ralentización cognitiva generalizada descrita con frecuencia en la depresión de inicio tardío.

Memoria

Al tener en cuenta las alteraciones de la memoria, existen 2 abordajes clínicos generales: evaluar las quejas subjetivas de memoria del participante o analizar los

resultados de las evaluaciones neuropsicológicas, que no siempre se correlacionan. Las QSM presentan una mayor asociación a la presencia de sintomatología depresiva³³ que los resultados de las pruebas neuropsicológicas^{33,34}. No obstante, no se ha demostrado que las QSM sean un predictor viable del desarrollo de deterioro cognitivo leve (DCL) ni de la demencia, lo cual sugiere que dichas quejas podrían ser indicativas de la presencia de depresión más que de neuropatología³⁴. La neuroimagen funcional ha revelado que las alteraciones asociadas a la memoria en la depresión de inicio tardío se acompañan de una conectividad hipocampal alterada, así como de una mayor sincronización dentro de la RND, mecanismos que dificultan los procesos eficientes de codificación y recuperación.

Se han hallado algunas diferencias por sexo asociadas a la sintomatología depresiva y la cognición. Por ejemplo, el aprendizaje verbal se ve afectado en mayor medida en varones con sintomatología depresiva en evaluaciones posteriores, lo que indicaría que el grado de deterioro cognitivo asociado a la depresión es mayor en los varones²³. Además, los síntomas leves de depresión en los varones, no así en las mujeres, se asocian a un mayor riesgo en proporción 2:1 de desarrollar DCL de tipo amnésico en comparación con quienes no presentan síntomas, mientras que los síntomas moderados y graves de depresión en las mujeres, pero no en los varones, aumentan el riesgo en proporción 2:1 de desarrollar deterioro cognitivo leve no amnésico³⁵. Estas diferencias relacionadas con el sexo podrían reflejar patrones distintos de participación de las redes neuronales: los varones suelen mostrar una desconexión frontohipocampal más pronunciada y las mujeres, hiperconectividad anómala dentro de la RND y las redes de saliencia, lo cual podría explicar los perfiles cognitivos diferenciales.

Prevalencia de depresión y deterioro cognitivo

La prevalencia de síntomas depresivos en pacientes con DCL se sitúa en torno al 32%³⁰, en contraste con los adultos mayores con demencia, en quienes la prevalencia se sitúa entre el 9 y el 68%¹⁴. La depresión tiene una elevada comorbilidad en estas patologías y puede considerarse un factor de riesgo capaz de aumentar la incidencia o el empeoramiento de la demencia^{9,34,36}.

La presentación simultánea de depresión y síntomas cognitivos durante el envejecimiento podría estar ligada a correlatos cerebrales similares, lo cual significa que

las condiciones neuropatológicas que provocan deterioro cognitivo también pueden provocar síntomas depresivos^{19,26}. Estos mecanismos compartidos incluyen daño de la sustancia blanca, neuroinflamación y desregulación de redes a gran escala, como la red neuronal por defecto y las redes ejecutivas centrales, lo que contribuye tanto a las manifestaciones afectivas como cognitivas.

Por ejemplo, algunos factores biológicos que podrían estar presentes tanto en el DCL como en la depresión son la enfermedad vascular, el aumento de placas de β -amiloide, la neuroinflamación, la alteración de los sistemas neuroendocrinos y de neurotransmisión y la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA)^{15,26,35-37}. La asociación entre β -amiloide, depresión y deterioro cognitivo suele observarse en las fases iniciales de la patología de Alzheimer, por lo que el aumento de los síntomas depresivos puede utilizarse como marcador de cambios en la cognición que facilitan la detección de personas con riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer¹⁰. En líneas generales, estos hallazgos refuerzan la interpretación de la depresión de inicio tardío como una condición multifactorial en la que convergen alteraciones moleculares, vasculares y a nivel de redes para producir deterioro cognitivo progresivo.

Se han investigado múltiples correlatos anatómicos cerebrales de la depresión y se ha hallado evidencia no concluyente de alteraciones en la sustancia gris cerebral; por ello, se planteó la hipótesis de que no existían disminuciones significativas en el volumen general de las áreas cerebrales, lo cual llevó a los investigadores a analizar la conectividad anatómica cerebral y se descubrió que, en participantes con depresión, existen alteraciones denominadas hiperintensidades de la sustancia blanca (HSB)³⁸. Estas HSB son uno de los mecanismos estructurales más consistentes para explicar los procesos de desconexión subyacentes a los síntomas cognitivos y afectivos en la depresión de inicio tardío.

HSB en la depresión de inicio tardío

Las HSB son lesiones de la sustancia blanca cerebral que son reactivas y observables por su hiperintensidad en la resonancia magnética cuando se utiliza la secuencia de recuperación de la inversión atenuada por líquido. Su presencia se ha asociado tanto a la enfermedad de Alzheimer como al DC³⁹, y también se ha descrito que tienen un impacto negativo sobre el estado de ánimo⁴⁰.

Las HSB se relacionan con una menor conectividad cerebral entre regiones responsables de los procesos atencionales y sensoriomotores, así como entre determinadas regiones subcorticales en pacientes con depresión de inicio tardío, lo que conduce a dificultades para realizar cambios atencionales durante una tarea, a una menor velocidad de procesamiento y a un comportamiento disejecutivo¹⁸. Este patrón de desconexión estructural explica por qué las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento, ambas dependientes de los circuitos frontosubcorticales, se encuentran alteradas de forma constante en la depresión de inicio tardío.

Las HSB se han correlacionado con cambios en la cognición, específicamente en procesos como las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento³⁸, debido a la desmielinización de los tractos neuronales que conectan la corteza prefrontal con estructuras subcorticales y posteriores del cerebro¹⁹. Estos procesos desmielinizantes reducen la velocidad de conducción y comprometen la integración de la información entre áreas corticales distribuidas, lo que refuerza la conceptualización de las HSB como mecanismos estructurales clave de desconexión.

En los trastornos depresivos, los síntomas de depresión pueden moderar el DC a través de estas HSB, el hipercortisolismo, la inflamación, el aumento de los niveles de citocinas e incluso la supresión de factores neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro y la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 5^{22,35}. Esta interacción entre alteraciones vasculares y neuroendocrinas sugiere un mecanismo multimodal en el que la inflamación y las hormonas relacionadas con el estrés exacerbaban la ineficiencia de red y la neurodegeneración.

En cuanto a la heterogeneidad de los síntomas en la depresión de inicio tardío, se han encontrado al menos 2 dimensiones neuroanatómicas diferenciales, o conglomerados, mediante resonancia magnética. La 1ª dimensión incluyó pacientes con anatomía cerebral relativamente preservada y mayores volúmenes regionales subcorticales, mientras que los pacientes de la 2ª dimensión mostraban atrofia cerebral y de sustancia blanca, deterioro de la función cognitiva y mayor gravedad de la depresión; los pacientes de la 2ª dimensión eran más vulnerables a la enfermedad de Alzheimer y al envejecimiento cerebral³⁹. Estos subtipos neuroanatómicos indican que la desconexión estructural no es homogénea en la depresión de inicio tardío, sino que refleja variaciones individuales en la vulnerabilidad al envejecimiento y a los procesos neurodegenerativos.

Debido a la identificación de alteraciones producidas por las HSB, se han propuesto teorías como la «teoría de la desconexión», en la que se postula que la depresión en el envejecimiento debe considerarse un trastorno de redes neurocognitivas que involucra múltiples circuitos neuronales, específicamente aquellas redes que incluyen regiones corticosubcorticales³⁹, lo que conduce a una conectividad interhemisférica reducida y a una menor eficiencia de las redes cognitivas³⁹. En consecuencia, las HSB actúan como el sustrato anatómico de la comunicación alterada entre hemisferios y centros subcorticales, estableciendo la base biológica del síndrome de desconexión. Esta alteración de la conectividad interhemisférica y la reducción de la eficiencia de las redes cognitivas pueden contribuir a los síntomas depresivos. Como la deficiencia de dopamina es un factor común en el envejecimiento, esta disfunción podría verse exacerbada. En este sentido, los agentes estimulantes de la dopamina tienen un potencial prometedor en el manejo de la depresión en adultos mayores, ya que podrían abordar tanto las deficiencias neurocognitivas como las neuroquímicas que contribuyen a la cronicidad de los trastornos depresivos⁴⁰.

Depresión en la vejez como síndrome de desconexión

La CF puede definirse como una medida de las relaciones entre distintas señales cerebrales a lo largo del tiempo. La CF permite extraer conclusiones sobre la interacción funcional entre múltiples áreas cerebrales. En esta línea, se han comunicado alteraciones en la CF del fascículo uncinado, responsable de la interconexión entre la corteza prefrontal y estructuras subcorticales y límbicas, incluidas la amígdala y el hipocampo. Durante el rendimiento cognitivo, se observa una menor activación en sujetos con depresión en comparación con sujetos sanos^{41,42}, lo que sugiere diferencias en la activación de las redes neuronales, que pueden conducir a una menor eficiencia cognitiva y de las redes cerebrales. Este hallazgo proporciona evidencia neurofuncional directa de que la depresión en la vejez se caracteriza por un reclutamiento ineficiente de vías frontolímbicas críticas que sustentan la regulación ejecutiva y emocional.

Las redes neurofuncionales pueden describirse mediante múltiples mediciones cuantitativas, entre ellas la eficiencia, la eficacia, la segregación de redes y la integración de redes, todas ellas sensibles a la patología. Desde el punto de vista teórico, las redes

más eficientes se asocian con un mejor rendimiento cognitivo, y dicha eficiencia disminuye con la edad tanto en sujetos sanos como en aquellos con depresión⁴³. En la DEV, estas reducciones de la eficiencia de las redes se ven amplificadas por la pérdida de integridad de la sustancia blanca relacionada con la edad, lo que conduce a una cascada de hiperactivación compensatoria en regiones corticales.

En los últimos años se han descrito múltiples redes cerebrales funcionales; las más prevalentes en el campo de la investigación cognitiva son la RCE, también conocida como red frontoparietal, la RND, la RS, la RCC, la RCO y la red de memoria de trabajo.

Existe evidencia de disfunción de las redes neuronales como mecanismo explicativo en la DEV; específicamente, se han encontrado alteraciones en la eficiencia de la RCE, la RND y la RS en sujetos con depresión, lo que podría contribuir a la presencia de alteraciones cognitivas y conductuales¹⁶. Estas alteraciones reflejan una desregulación más amplia de la segregación y la integración de redes, en la que el acoplamiento excesivo de la RND y la menor eficiencia de la RCE predicen enlentecimiento cognitivo, lapsos atencionales y alteración del mantenimiento de objetivos.

De hecho, las alteraciones de la RCC pueden dar lugar a depresión-disfunción ejecutiva (DDE), caracterizada por la dificultad para inhibir estímulos irrelevantes y mantener conductas orientadas a la consecución de objetivos^{18,44}, así como por alteraciones de la memoria de trabajo, la memoria episódica, la velocidad de procesamiento, la atención, el control cognitivo, el juicio y la capacidad de toma de decisiones^{16,45}. Además de la sintomatología depresiva presente en la DDE, que incluye anhedonia, enlentecimiento psicomotor, falta de introspección e ideación de tipo depresivo¹⁹. El solapamiento de estos síntomas cognitivos y afectivos respalda la idea de que la DDE surge de la disfunción de los circuitos frontosubcorticales y de una menor modulación dopaminérgica de la RCC, que en conjunto producen rigidez tanto motivacional como cognitiva.

Se han propuesto mecanismos compensatorios relacionados con la homogeneidad neuronal de la RCC, específicamente en áreas subcorticales como la corteza cingulada anterior (CCA) y el giro temporal medial; no obstante, solo la actividad de la CCA se asocia con una mayor flexibilidad cognitiva. Este aumento de la homogeneidad regional de la CCA puede apoyar las funciones ejecutivas mediante la integración funcional de redes neurocognitivas que incluyen las corteza parietales posteriores y la corteza prefrontal lateral⁴⁴.

Tabla 1. Patrones C-M-R sintetizados que vinculan contextos clínicos, mecanismos neurobiológicos y resultados cognitivos en la depresión en la vejez

Contexto	Mecanismo	Dominio cognitivo afectado	Resultado observado	Referencia(s)
Depresión de inicio tardío, (≥ 60 años), con comorbilidad vascular	HSB → desconexión frontosubcortical	Funciones ejecutivas; velocidad de procesamiento	Disfunción ejecutiva, enlentecimiento cognitivo, discapacidad funcional	17,38,39
Depresión persistente con alta carga sintomática	Hiperactivación del eje HPA e inflamación	Memoria episódica y verbal	Deterioro de la memoria; ↑ riesgo de demencia	5,35
Sexo femenino, depresión moderada-grave	Hipersincronización de la RND/acoplamiento anómalo RND-RCC	Atención sostenida; flexibilidad cognitiva	Interferencia en tareas, DCL no amnésico	16,33,45
Sexo masculino, depresión leve	Disfunción dopaminérgica	Memoria verbal y aprendizaje	↑ Riesgo de DCL amnésico	33,40
DEV con disfunción ejecutiva y mala respuesta a ISRS	Ineficiencia de la RCC → depresión-disfunción ejecutiva	Planificación, juicio, control inhibitorio	Déficits ejecutivos persistentes	18,44
Síntomas graves durante tareas cognitivas	Menor eficiencia de la RCE/RFP	Memoria de trabajo; control cognitivo	Fallos en la actualización de la memoria de trabajo y en la inhibición	41,42
DEV con rendimiento en tareas	Hiperactivación compensatoria, ↑ CCA, ganglios basales, GFM, regiones no pertenecientes a la RCC	Funciones ejecutivas, memoria de trabajo	Apoyo transitorio, compensación ineficiente a largo plazo	43,44
Depresión geriátrica (general)	Disminución de la conectividad interhemisférica y menor eficiencia de redes	Cognición global (multidominio)	Déficits amplios	38
Carga de HSB que altera tractos atencionales/sensoriomotores-subcorticales	Alteración del conectoma estructural	Cambio de criterio; velocidad de procesamiento	Conducta disejecutiva, enlentecimiento del procesamiento	17,18
Alteración de la conectividad del precúneo	Alteración global de la conectividad funcional	Atención sostenida, cambio de tarea, cognición autorreferencial	Lapsos atencionales; pensamiento autorreferencial intrusivo	44,45
Baja participación en actividades cognitivamente estimulantes	Reducción de la reserva cognitiva	Cognición global	Ciclo negativo: depresión → ↓ actividad → ↓ reserva cognitiva → deterioro acelerado	8,46,47

Las flechas representan relaciones conceptuales entre contextos, mecanismos y resultados. Una flecha hacia la derecha (→) indica una relación direccional propuesta, es decir, puede contribuir a o puede conducir a. Una flecha hacia arriba (↑) indica aumento, una flecha hacia abajo (↓) indica disminución y una flecha bidireccional (↔) indica interacción o asociación recíproca.

C-M-R: contexto-mecanismo-resultado; HSB: hiperintensidades de la sustancia blanca; HPA: hipotálamo-hipófiso-adrenal; RND: red neuronal por defecto; RCC: red de control cognitivo; DCL: deterioro cognitivo leve; DEV: depresión en la vejez; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; RCE: red de control ejecutivo; RFP: red frontoparietal; CCA: corteza cingulada anterior; GFM: giro frontal medio.

Así, la hiperactivación de la CCA representa un proceso adaptativo, aunque metabólicamente costoso, que mantiene el rendimiento a corto plazo a expensas de la eficiencia a largo plazo.

En adultos mayores con DEV, la mayor activación de la RCC se considera un mecanismo compensatorio durante las tareas cognitivas; específicamente, puede

observarse una mayor activación en las áreas precen-tral derecha y cingulada anterior, el giro frontal medio bilateral, los ganglios basales y el giro supramargi-nal^{44,45}, además de un aumento de la activación en áreas que no pertenecen a la RCC, por ejemplo, áreas límbicas, el *cuneus* derecho y el giro fusiforme^{44,45}. Este reclutamiento compensatorio más allá de las

regiones canónicas de control avala la idea de que el esfuerzo cognitivo en la DEV depende de patrones de activación neural difusos e inespecíficos. La mayor activación inespecífica de redes indicaría que, en el TDM y la DEV, un patrón difuso de activación de redes cerebrales representa la necesidad de compensar la ineficiencia de las redes funcionales, lo que da lugar a la activación de regiones no cognitivas durante tareas cognitivas^{44,45}. Esta hiperactivación compensatoria refleja el intento del cerebro de preservar el rendimiento frente a la desconexión, pero también puede acelerar la fatiga cognitiva y el deterioro.

Asimismo, la RND, que se caracteriza por un conjunto de regiones que presentan mayor actividad durante condiciones de reposo y menor actividad en tareas cognitivamente exigentes, también muestra un patrón diferencial entre sujetos deprimidos y sanos. En los sujetos deprimidos se observa una mayor actividad durante tareas atencionales, en las que también se ha observado un aumento de la sincronización de la RND con otras redes, como la RCC^{17,45}. Esta sincronización anómala entre redes subyace en el pensamiento rumiativo y autorreferencial, y reduce la flexibilidad cognitiva y el control atencional.

La CF puede verse afectada globalmente^{16,17}. Por ejemplo, la alteración de la conectividad del precúneo con estructuras responsables de funciones cognitivas superiores se asocia con alteraciones cognitivas como dificultades en la atención sostenida, la flexibilidad cognitiva y la capacidad de cambiar de objetivos durante una tarea, o cambio de tarea, así como con manifestaciones del pensamiento como el pensamiento «autorreferencial» y la adopción de una perspectiva en primera persona^{44,45}, lo que muestra que el DC y las perturbaciones del pensamiento observadas en la depresión podrían estar relacionadas con la CF entre múltiples áreas cerebrales. En conjunto, estas alteraciones funcionales convergen con la evidencia estructural de las HSB, demostrando que tanto la desconexión a nivel de la sustancia blanca como la integración ineficiente de redes contribuyen a las alteraciones multidominio observadas en la DEV.

Los estudios revisados en esta sección convergen en la idea de que la DEV se entiende mejor como un trastorno de conectividad alterada que como la suma de déficits cognitivos aislados. Las alteraciones en redes cerebrales de gran escala, incluidas la RND, la RCC y la RCE, interactúan con cambios estructurales como las HSB para producir alteraciones multidominio. Para integrar esta evidencia, organizamos los hallazgos en configuraciones C-M-R (tabla 1). Esta síntesis

ilustra cómo contextos clínicos específicos, por ejemplo, inicio tardío, síntomas persistentes, diferencias por sexo y respuesta al tratamiento, activan mecanismos neurobiológicos, por ejemplo, desconexión relacionada con HSB, hiperactivación del eje HPA, ineficiencia de redes e hiperactivación compensatoria, que a su vez dan lugar a resultados cognitivos característicos. Al enmarcar los resultados de esta manera, la tabla proporciona una base empírica clara para conceptualizar la DEV como un síndrome de desconexión.

En resumen, los hallazgos neurofuncionales revisados aquí complementan la evidencia estructural de las HSB y refuerzan la noción de que la DEV representa una convergencia de procesos de desconexión vascular, neuroquímica y a nivel de redes.

Discusión

Resumen de los hallazgos e implicaciones teóricas

Esta síntesis realista identificó múltiples configuraciones C-M-R que explican la heterogeneidad neurocognitiva de la DEV. En los estudios analizados, contextos como el inicio tardío, la comorbilidad vascular, los síntomas persistentes y las diferencias por sexo interactuaron con mecanismos neurobiológicos, incluidas las HSB, la hiperactivación del eje HPA, la disfunción dopaminérgica y la reducción de la eficiencia en redes cerebrales de gran escala. Estos mecanismos produjeron resultados cognitivos característicos, principalmente disfunción ejecutiva, menor velocidad de procesamiento y deterioro de la memoria. En conjunto, la evidencia respalda la conceptualización de la DEV como un síndrome de desconexión, en el que tanto la ineficiencia estructural como funcional de las redes median la interacción entre los síntomas del estado de ánimo y el deterioro cognitivo.

Implicaciones terapéuticas

En líneas generales, debemos considerar la depresión como una enfermedad con múltiples etiologías, dejando de lado puntos de vista reduccionistas o aislados, por ejemplo, explicar la depresión únicamente como una alteración en las concentraciones de serotonina. En los adultos mayores, los síntomas depresivos podrían estar relacionados con modificaciones anatómicas como las HSB, con alteraciones funcionales como la hiperactivación del eje HPA, con alteraciones de redes cerebrales como la ineficiencia debida al

reclutamiento de múltiples áreas cerebrales ante la necesidad de compensar las demandas cognitivas, y con muchos otros factores.

En consecuencia, los clínicos deben tener en cuenta múltiples factores al evaluar la presencia de depresión en adultos mayores y su progresión a lo largo del tiempo⁴⁵; por ejemplo, al considerar el sexo, se ha comunicado que los varones son más reticentes a revelar síntomas depresivos o tienden a subestimarlos, lo que retrasa los tratamientos tempranos que podrían reducir el riesgo de avance hacia el deterioro cognitivo³⁵.

Además, los DC en procesos específicos tales como las funciones ejecutivas influyen negativamente la capacidad de la persona para realizar actividades cotidianas, comprometen su independencia y autocuidado, e incrementan los riesgos para la salud, la desesperanza y la autocrítica, lo que a su vez empeora los síntomas depresivos^{6,14,15,32,33,45}.

En cuanto a los abordajes terapéuticos, se ha observado que los DC concomitantes en la DEV modifican la eficacia de la farmacoterapia con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Por ejemplo, en personas con DDE se ha comunicado una menor eficacia de los ISRS debido a una disfunción del sistema dopaminérgico; se requiere más investigación para evaluar la eficacia de los agonistas D2/D3 como tratamiento más adecuado de la DDE^{18,19,21,44}. Algunos síntomas de disminución de los niveles cerebrales de dopamina, como la lentitud del movimiento y del procesamiento del pensamiento, la anhedonia y el entecimiento psicomotor, también están presentes en la DEV. Esto, sumado a una mayor respuesta antidepresiva a los ISRS junto a potenciadores dopaminérgicos, lleva a plantear la hipótesis de que la deficiencia de dopamina podría ser una causa subyacente de la DEV⁴⁰.

En esta misma línea, se ha descrito que una gran proporción de adultos mayores que presentan tanto depresión como DC seguirán presentando alteraciones cognitivas incluso después de finalizar el tratamiento con antidepresivos^{21,25}, lo que implica que el uso de tratamientos farmacológicos no siempre reduce el riesgo incipiente de demencia asociado con la DEV⁹.

Asimismo, las alteraciones del aprendizaje verbal y de la función ejecutiva también podrían afectar las intervenciones psicoterapéuticas¹², ya que la psicoterapia considerada el patrón oro para el manejo de la depresión es la terapia cognitivo-conductual, en la que la mayoría de las técnicas requieren la capacidad de aprender nuevas formas de pensamiento y poner en práctica nuevas conductas^{6,36}. Por esta razón, la DEV

plantea dificultades terapéuticas para los profesionales de la salud mental que intentan aplicar enfoques tradicionales con sus pacientes.

Un abordaje preventivo frente a la depresión y el DC podría ser la participación constante en actividades cognitivamente estimulantes, lo que ayuda a construir reserva cognitiva^{46,47}. Múltiples estudios muestran que la reserva cognitiva actúa como factor neuroprotector frente a la neuropatología al permitir que la persona asigne funcionalmente recursos cognitivos para compensar las demandas de las tareas cognitivas^{48,49}, lo que ayuda a los adultos mayores a mantener el funcionamiento diario. Estos hallazgos sugieren que las intervenciones dirigidas a potenciar la reserva cognitiva y promover el equilibrio dopaminérgico pueden mitigar tanto el deterioro afectivo como el cognitivo en la DEV.

Comparativa con la literatura previa y limitaciones

Los resultados de esta síntesis convergen con la evidencia previa que destaca las HSB y la ineficiencia de redes como biomarcadores centrales del DC en la depresión. No obstante, a diferencia de las revisiones tradicionales, el enfoque realista aclara cómo estos mecanismos operan dentro de contextos clínicos específicos. Las limitaciones incluyen el uso exclusivo de estudios indexados en PubMed, el posible sesgo de idioma, por la selección únicamente de estudios en inglés, y la heterogeneidad de los métodos de neuroimagen entre las fuentes. Además, las inferencias causales siguen siendo limitadas debido al predominio de diseños transversales.

Futuras líneas de investigación

Los estudios que se realicen en el futuro deberán combinar neuroimágenes multimodales, estructurales, funcionales y metabólicas, con diseños longitudinales para aclarar la secuencia temporal que vincula los síntomas depresivos, la desconexión de redes y el deterioro cognitivo. La evaluación de perfiles individualizados de desconexión estructural y funcional puede ayudar a adaptar las estrategias farmacológicas y psicoterapéuticas en adultos mayores.

Conclusiones

La concomitancia de síntomas depresivos y DC en adultos mayores con DEV debe analizarse como una relación bidireccional, en la que el empeoramiento de

los primeros afecta al segundo y viceversa. Esta interacción podría deberse a correlatos cerebrales anatómicos y funcionales compartidos, como las HSB, la hiperactivación del eje HPA, el desequilibrio de neurotransmisores y la ineficiencia de redes. Los hallazgos sugieren que, aunque varios procesos cognitivos son sensibles a la DEV, las alteraciones de las funciones ejecutivas y del lenguaje tienen el mayor impacto en la autonomía funcional y el pronóstico terapéutico. Reconocer la DEV como un síndrome de desconexión proporciona un marco teórico unificador con claras implicaciones para la prevención, la detección temprana y la intervención.

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron a la formulación de los objetivos y fines de la investigación, así como a la redacción de los borradores inicial y final. J.D. López-Sánchez contribuyó al desarrollo de la metodología y a la selección de los artículos. D.E. Granados-Ramos y B. Bernal-Morales supervisaron la ejecución de la revisión.

Financiamiento

Esta revisión fue financiada por la beca doctoral 752365 del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

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 en seres humanos ni en animales para esta investigación.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Este estudio no incluye datos personales de pacientes, expedientes médicos ni muestras biológicas, y no requiere aprobación ética. Las guías SAGER no aplican.

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

Referencias

- Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002;34:13-25.
- Depression. World Health Organization; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> [Último acceso: 1 de enero de 2022].
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Text Revision (DSM-5-TR). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2022.
- Pitsillou E, Bresnehan SM, Kagarakis EA, Wijoyo SJ, Liang J, Hung A, et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. *Mol Biol Rep*. 2020;47:753-70.
- Brailean A, Aartsen MJ, Muniz-Terrera G, Prince M, Prina AM, Comijs HC, et al. Longitudinal associations between late-life depression dimensions and cognitive functioning: a cross-domain latent growth curve analysis. *Psychol Med*. 2017;47:690-702.
- Funes CM, Lavretsky H, Ercoli L, St Cyr N, Siddarth P. Apathy mediates cognitive difficulties in geriatric depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018;26:100-6.
- Capuano AW, Wilson RS, Honer WG, Petyuk VA, Leurgans SE, Yu L, et al. Brain IGF1P-5 modifies the relation of depressive symptoms to decline in cognition in older persons. *J Affect Disord*. 2019;250:313-8.
- Sharifian N, Gu Y, Manly JJ, Schupf N, Mayeux R, Brickman AM, et al. Linking depressive symptoms and cognitive functioning: the mediating role of leisure activity. *Neuropsychology*. 2020;34:107-15.
- Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. *Transl Psychiatry*. 2017;7:e1117.
- Gatchel JR, Rabin JS, Buckley RF, Locascio JJ, Quiroz YT, Yang HS, et al. Longitudinal association of depression symptoms with cognition and cortical amyloid among community-dwelling older adults. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e198964.
- Mackin RS, Nelson JC, Delucchi KL, Raue PJ, Satre DD, Kiosses DN, et al. Association of age at depression onset with cognitive functioning in individuals with late-life depression and executive dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22:1633-41.
- Muhammad T, Meher T. Association of late-life depression with cognitive impairment: evidence from a cross-sectional study among older adults in India. *BMC Geriatr*. 2021;21:364.
- Luppa M, Sikorski C, Luck T, Ehreke L, Konnopka A, Wiese B, et al. Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life - systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2012;136:212-21.
- Gillis JC, Chang S, Devore EE, Rosner BA, Grodstein F, Okereke OI. Patterns of late-life depressive symptoms and subsequent declines in cognitive domains. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32:1330-41.
- Li W, Wang Y, Ward BD, Antuono PG, Li SJ, Goveas JS. Intrinsic inter-network brain dysfunction correlates with symptom dimensions in late-life depression. *J Psychiatry Res*. 2017;87:71-80.
- Gandelman JA, Albert K, Boyd BD, Park JW, Riddle M, Woodward ND, et al. Intrinsic functional network connectivity is associated with clinical symptoms and cognition in late-life depression. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2019;4:160-70.
- Respiro M, Jaywant A, Kuceyeski A, Victoria LW, Hoptman MJ, Scult MA, et al. The impact of white matter hyperintensities on the structural connectome in late-life depression: relationship to executive functions. *Neuroimage Clin*. 2019;23:101852.
- Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry*. 2019;9:188.
- Morin RT, Insel P, Nelson C, Butters M, Bickford D, Landau S, et al. Latent classes of cognitive functioning among depressed older adults without dementia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2019;25:811-20.
- Yuan Y, Lapane KL, Rothschild AJ, Ulbricht CM. Changes in depressive symptoms and cognitive impairment in older long-stay nursing home residents in the USA: a latent transition analysis. *Aging Ment Health*. 2021;25:1903-12.
- Krell-Roesch J, Syrjanen JA, Machulda MM, Christianson TJ, Kremers WK, Mielke MM, et al. Neuropsychiatric symptoms and the outcome of cognitive trajectories in older adults free of dementia: the Mayo Clinic Study of Aging. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021;36:1362-9.
- Saenz JL, Garcia MA, Downer B. Late life depressive symptoms and cognitive function among older Mexican adults: the past and the present. *Aging Ment Health*. 2020;24:413-22.
- Bendayan R, Kelly A, Hofer SM, Piccinin AM, Muniz-Terrera G. Memory decline and depression onset in U.S. and European Older Adults. *J Aging Health*. 2020;32:189-98.
- Dzierzewski JM, Potter GG, Jones RN, Rostant OS, Ayotte B, Yang FM, et al. Cognitive functioning throughout the treatment history of clinical late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30:1076-84.
- Helvik AS, Barca ML, Bergh S, Šaltytė-Benth J, Kirkevold Ø, Borza T. The course of depressive symptoms with decline in cognitive function - a longitudinal study of older adults receiving in-home care at baseline. *BMC Geriatr*. 2019;19:231.

26. Zlatar ZZ, Muniz MC, Espinoza SG, Gratianne R, Gollan TH, Galasko D, et al. Subjective cognitive decline, objective cognition, and depression in older hispanics screened for memory impairment. *J Alzheimers Dis.* 2018;63:949-56.
27. Zlatar ZZ, Muniz M, Galasko D, Salmon DP. Subjective cognitive decline correlates with depression symptoms and not with concurrent objective cognition in a clinic-based sample of older adults. *J Gerontol Ser B.* 2018;73:1198-202.
28. Koenig AM, DeLozier IJ, Zmuda MD, Marron MM, Begley AE, Anderson SJ, et al. Neuropsychological functioning in the acute and remitted states of late-life depression. *J Alzheimers Dis.* 2015;45:175-85.
29. Zeki AI Hazzouri A, Caunca MR, Nobrega JC, Elfassy T, Cheung YK, Alperin N, et al. Greater depressive symptoms, cognition, and markers of brain aging. *Neurology.* 2018;90:e2077-85.
30. Lang M, Rosselli M, Greig MT, Torres VL, Vélez-Urbe I, Arruda F, et al. Depression and the diagnosis of MCI in a culturally diverse sample in the United States. *Arch Clin Neuropsychol.* 2021;36:214-30.
31. Brewster GS, Peterson L, Roker R, Ellis ML, Edwards JD. Depressive symptoms, cognition, and everyday function among community-residing older adults. *J Aging Health.* 2017;29:367-88.
32. Mogle J, Hill NL, Bhargava S, Bell TR, Bhang I. Memory complaints and depressive symptoms over time: a construct-level replication analysis. *BMC Geriatr.* 2020;20:57.
33. Sundermann EE, Katz MJ, Lipton RB. Sex differences in the relationship between depressive symptoms and risk of amnesic mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2017;25:13-22.
34. Laird KT, Lavretsky H, Wu P, Krause B, Siddarth P. Neurocognitive correlates of resilience in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2019;27:12-7.
35. Karstens AJ, Korzun I, Avery ET, Kassel MT, Keelan R, Kales H, et al. Examining HPA-axis functioning as a mediator of the relationship between depression and cognition across the adult lifespan. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* 2019;26:507-20.
36. Cotter DL, Walters SM, Fonseca C, Wolf A, Cobigo Y, Fox EC, et al. Aging and positive mood: longitudinal neurobiological and cognitive correlates. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020;28:946-56.
37. Tubi MA, Feingold FW, Kothapalli D, Hare ET, King KS, Thompson PM, et al. White matter hyperintensities and their relationship to cognition: effects of segmentation algorithm. *Neuroimage.* 2020;206:116327.
38. Li X, Steffens DC, Potter GG, Guo H, Song S, Wang L. Decreased between-hemisphere connectivity strength and network efficiency in geriatric depression. *Hum Brain Mapp.* 2017;38:53-67.
39. Liao Y, Huang X, Wu Q, Yang C, Kuang W, Du M, et al. Is depression a disconnection syndrome? Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in patients with MDD. *J Psychiatry Neurosci.* 2013;38:49-56.
40. Jeuring HW, D'Angremont E, Tol JM, Risselada AJ, Sommer IE, Oude Voshaar RC. The effectiveness of off-label dopamine stimulating agents in depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2023;319:115010.
41. Lamar M, Charlton RA, Ajilore O, Zhang A, Yang S, Barrick TR, et al. Prefrontal vulnerabilities and whole brain connectivity in aging and depression. *Neuropsychologia.* 2013;51:1463-70.
42. Ajilore O, Lamar M, Kumar A. Association of brain network efficiency with aging, depression, and cognition. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014;22:102-10.
43. Respiro M, Hoptman MJ, Victoria LW, Alexopoulos GS, Solomonov N, Stein AT, et al. Cognitive control network homogeneity and executive functions in late-life depression. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2020;5:213-21.
44. Rao JA, Kassel MT, Weldon AL, Avery ET, Briceno EM, Mann M, et al. The double burden of age and major depressive disorder on the cognitive control network. *Psychol Aging.* 2015;30:475-85.
45. Royall DR, Palmer RF, Vidoni ED, Honea RA. The default mode network may be the key substrate of depressive symptom-related cognitive changes. *J Alzheimers Dis.* 2013;34:547-60.
46. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002;8:448-60.
47. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia.* 2009;47:2015-28.
48. Barulli D, Stern Y. Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends Cogn Sci.* 2013;17:502-9.
49. Speer ME, Soldan A. Cognitive reserve modulates ERPs associated with verbal working memory in healthy younger and older adults. *Neurobiol Aging.* 2015;36:1424-34.