

e-ISSN: 2954-4122

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

Archivos de Neurociencias

Volumen 31. Número 3, Julio-Septiembre 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 Donnadieu

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 diríjase:

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



PERMANYER
www.permanyer.com

Permanyer México

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

Permanyer

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



www.permanyer.com

ISSN: 2954-4122

Ref.: 11743AMEX263

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, fotocopando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

Archivos de Neurociencias, revista trimestral, septiembre de 2026. Editada por Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez; con domicilio en Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14269 Ciudad de México. **Editora responsable:** Elizabeth León Manríquez, editora ejecutiva de la revista y jefa del Departamento de Publicaciones Científicas del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez; con domicilio en Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14269, Ciudad de México, México. Número de Certificado de Reserva otorgado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor: **04-2021-113012585600-102**. Número de Certificado de Licitud de Título y Contenido: **(en trámite)**. **Editada y distribuida** por el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Con domicilio en Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, C.P. 14269, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México, México. **Taller de impresión:** Permanyer México S.A de C.V. México. Temístocles 315, Colonia Polanco; Alcaldía Miguel Hidalgo, C.P. 11560 Ciudad de México, México.

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 Permanyer.

Archivos de Neurociencias

Volumen 31. Número 3, Julio-Septiembre 2026

www.archivosdeneurociencias.mx

Contenido

EDITORIAL

- De la guía a la práctica clínica: un protocolo del INNN para la prueba de punción lumbar 93
Óscar Esquivel-Zapata, Juan C. Delgado-Uriarte, Juan C. López-Hernández, Ramiro Ruiz-García, Mayela Rodríguez-Violante y Raúl Medina-Rioja

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Análisis bioinformático de genes asociados a factores protectores en la enfermedad de Alzheimer 96
Ángel R. Rábago-Monzón, Alberto K. De-La-Herrán-Arita, Josué Camberos-Barraza, Alexis M. Rodríguez-Rosas y Juan F. Osuna-Ramos
- Deterioro cognitivo leve y demencia en la enfermedad de Parkinson de inicio temprano: un estudio comparativo según la duración de la enfermedad 114
Ana N. Seubert-Ravelo, Ma. Guillermina Yáñez-Téllez, Gabriel A. Neri-Nani, Alejandra Calderón-Vallejo, Julieta Moreno-Villagómez y Mayaro Ortega-Luyando
- Secuelas tras SARS-CoV-2 en personal de salud de una institución no COVID en la Ciudad de México 124
Jaime Vázquez-Moreno, Ángela K. Rangel-Tovar y Leora Velásquez-Pérez

SÍNTESIS DE EVIDENCIA

- Redes neuronales artificiales en psiquiatría. Generalidades y aplicaciones 132
Gerardo García-Maldonado, Iván López-Arevalo y José C. Morín-García

REPORTE DE CASO

- Movimientos coreiformes asociados a uso de circulación extracorpórea en paciente adulto sometido a cirugía cardíaca: reporte de caso 143
Mariana C. Ortiz-Hernández, Yessica García-Baltazar, Paola P. Soto-Sánchez, Alejandro Ibarra-Orozco y Ximena Morales-Zarazúa

De la guía a la práctica clínica: un protocolo del INNN para la prueba de punción lumbar

From guidelines to practice: an INNN protocol for CSF tap test assessment

Óscar Esquivel-Zapata¹, Juan C. Delgado-Uriarte², Juan C. López-Hernández³,
Ramiro Ruíz-García⁴, Mayela Rodríguez-Violante¹ y Raúl Medina-Rioja^{4*}

¹Unidad de Investigación de Enfermedades Neurodegenerativas Clínicas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Secretaría de Salud; ²Departamento de Neurología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre; ³Clínica de Trastornos Autonómicos, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Secretaría de Salud; ⁴Clínica de Neurología Cognitiva y Demencias, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Secretaría de Salud. Ciudad de México, México

Introducción

La hidrocefalia normotensiva (HNT), descrita por primera vez por Hakim y Adams en 1965, se caracteriza por alteración de la marcha, deterioro cognitivo y disfunción urinaria asociadas a ventriculomegalia, pese a una presión normal del líquido cefalorraquídeo (LCR). Desde su descripción, se han desarrollado diversas pruebas diagnósticas para apoyar el diagnóstico y predecir la respuesta a la derivación. Entre ellas, la prueba de punción lumbar evacuadora de LCR sigue siendo la evaluación preoperatoria más utilizada^{1,2}.

Recientemente, el *International Parkinson and Movement Disorder Society NPH Study Group* publicó el primer esfuerzo sistemático para estandarizar la prueba de punción lumbar evacuadora de LCR de gran volumen. Aunque esta iniciativa ofrece recomendaciones prácticas, su validación externa sigue siendo limitada³. A partir de estas recomendaciones y de nuestra experiencia institucional en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNN), centro nacional de referencia terciaria en México, adaptamos e implantamos una hoja de evaluación estandarizada para los pacientes sometidos a una prueba de punción lumbar evacuadora de LCR. Dada la considerable heterogeneidad

que persiste en la práctica clínica habitual en cuanto a la selección de pacientes, el volumen de LCR extraído, el momento de las evaluaciones posteriores a la punción, las variables de resultado y la definición de respuesta positiva, esta iniciativa institucional pretende estandarizar la realización y documentación del procedimiento, apoyar la toma de decisiones clínicas y promover una recogida homogénea de datos para la mejora de la calidad y futuras investigaciones (material suplementario 1).

A medida que vaya evolucionando la experiencia clínica, un mayor perfeccionamiento de los protocolos de evaluación podría mejorar tanto la precisión predictiva como la utilidad clínica de la prueba de punción lumbar evacuadora de LCR. En este editorial se describe la implantación institucional de las recomendaciones actuales en el INNN mediante un protocolo estandarizado para realizar, documentar e interpretar la prueba de punción lumbar evacuadora de LCR en pacientes con sospecha de HNT.

¿Quién es el candidato perfecto?

En la práctica clínica habitual, es poco frecuente encontrar pacientes que cumplan los 3 componentes

*Correspondencia:

Raúl Medina-Rioja
E-mail: rmedinar@innn.edu.mx

Fecha de recepción: 11-06-2026
Fecha de aceptación: 04-08-2026
DOI: 10.24875/ANC.M26000059

Disponible en línea: 05-10-2026
Arch Neurocién (Mex). 2026;31(3):93-95
www.archivosdeneurociencias.mx

de la tríada clásica de Hakim, que solo está presente en una proporción de pacientes, siendo la alteración de la marcha el signo más frecuente, seguida de deterioro cognitivo y disfunción urinaria. La considerable heterogeneidad en la caracterización de los síntomas dificulta la clasificación clínica^{4,5}.

En nuestro centro, los candidatos a la prueba de punción lumbar evacuadora son pacientes que presentan alteración de la marcha, como marcha de base amplia, disminución de la longitud del paso, marcha arrastrada, alteración de la marcha en tándem, bradicinesia o hipocinesia, sumado a deterioro cognitivo y/o disfunción urinaria, hallazgos de neuroimagen sugestivos de HNT y exclusión de diagnósticos alternativos.

¿Cómo la realizamos?

El objetivo principal de la prueba de punción lumbar evacuadora de LCR es identificar cambios motores medibles tras la extracción de un gran volumen de LCR. El volumen objetivo de LCR es de 40-50 ml. Cuando este volumen no se puede obtener de forma segura por molestias del paciente, cese del flujo de LCR o limitaciones técnicas, se registra el volumen máximo extraído y se interpreta junto con la respuesta clínica. Aunque la presión de apertura y cierre y el volumen de LCR se documentan para el control de calidad de la intervención, no se utilizan de forma independiente para definir una prueba positiva.

Las evaluaciones se realizan inmediatamente antes de la punción lumbar, aproximadamente 3 h después y, de nuevo, transcurridas 24 h. Aunque no se ha establecido un momento universalmente aceptado para las evaluaciones posteriores a la punción, estos intervalos se seleccionaron para equilibrar la viabilidad clínica con la evidencia de que la mejoría puede comenzar entre 30-90 min después de la extracción de LCR y mantenerse o ser más evidente durante las siguientes 12-24 h. Cuando no se observa mejoría, puede considerarse repetir las evaluaciones durante la semana siguiente. Las respuestas tardías o prolongadas sugieren que mecanismos distintos de la reducción transitoria del volumen de LCR podrían contribuir a la mejoría clínica^{6,7}.

¿Qué medimos?

En la práctica clínica habitual, el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) y el *Montreal Cognitive*

Assessment (MoCA) son herramientas prácticas y validadas que pueden utilizarse para monitorizar los cambios cognitivos tras el drenaje de LCR. Los cambios en las puntuaciones del MMSE o del MoCA tras la intervención se han asociado con mejoría cognitiva y podrían contribuir a la toma de decisiones clínicas⁸. La evaluación cognitiva se realiza en situación basal y se repite 24 h después de la extracción de LCR. A diferencia de los cambios en la marcha, los cambios cognitivos suelen ser menos inmediatos y a menudo requieren varias horas hasta hacerse clínicamente evidentes; por ello, en nuestro protocolo la reevaluación cognitiva se realiza únicamente a las 24 h.

La evaluación de la marcha sigue siendo un elemento clave. La prueba *Timed Up and Go* (TUG) es una de las medidas más estudiadas y clínicamente relevantes en la HNT. Está indicada para aquellos pacientes que se levanten de una silla estándar (altura del asiento: 44-47 cm), caminen 3 m a un ritmo cómodo, giren, regresen a la silla y se sienten. Pueden utilizarse las ayudas habituales para la marcha cuando sean necesarias; no obstante, se indica a los pacientes que no utilicen los brazos para ayudar a levantarse. No debe proporcionarse asistencia física durante la prueba. El tiempo total de realización se registra con un cronómetro⁹.

La prueba de marcha de 10 m proporciona una medida adicional del rendimiento de la marcha. Los pacientes recorren una distancia total de 14 m, incluidos 2 m de aceleración, 10 m para la evaluación cronometrada y 2 m de desaceleración. Se registran y comparan entre las distintas evaluaciones la velocidad de la marcha, el tiempo y el número de pasos³.

Siguientes pasos

Una prueba de punción lumbar evacuadora positiva suele definirse por la presencia de > 1 de los siguientes hallazgos^{3,5,9}:

- Incremento de, como mínimo, 3 puntos en el MMSE.
- Mejoría en la prueba TUG, definida como una reducción $\geq 10\%$ del tiempo de realización o una disminución absoluta ≥ 5 s.
- Reducción $\geq 25\%$ del tiempo necesario para completar la prueba de marcha de 10 m.

Los pacientes que muestran una respuesta positiva, junto con hallazgos clínicos y de neuroimagen compatibles, deben ser remitidos para valoración neuroquirúrgica y consideración de la colocación de una derivación ventriculoperitoneal o lumboperitoneal.

Conclusiones

Esta herramienta de evaluación representa nuestra implantación institucional de las recomendaciones actuales para estandarizar la realización y documentación de la prueba de punción lumbar evacuadora de LCR en un centro nacional de referencia terciaria, al tiempo que promueve una recogida homogénea de datos para la práctica clínica, la mejora de la calidad y futuras investigaciones. Su objetivo es complementar, no sustituir, instrumentos establecidos tales como la escala iNPH¹⁰.

Aunque el presente protocolo no se ha sometido a validación prospectiva ni multicéntrica, refleja la práctica institucional actual basada en la mejor evidencia disponible. Futuros estudios deberán evaluar su reproducibilidad y generalización.

Declaración de contribución de los autores

Ó. Esquivel-Zapata, J.C. Delgado-Uriarte y R. Medina-Rioja: conceptualización, metodología y redacción del borrador original. J.C. López-Hernández, R. Ruíz-García, R. Medina-Rioja y M. Rodríguez-Violante: redacción, revisión y edición.

Material suplementario

El material suplementario está disponible en el DOI: 10.24875/ANC.26000035. Estos datos son

proporcionados por el autor de correspondencia y se publican online para beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad exclusiva de los autores.

Referencias

1. Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci.* 1965;2: 307-27.
2. Wikkelsø C, Andersson H, Blomstrand C, Lindqvist G. The clinical effect of lumbar puncture in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1982;45:64-9.
3. Bluett B, Acosta LM, Ash E, Bloem BR, Espay AJ, Farheen A, et al. Standardizing the large-volume "tap test" for evaluating idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review. *J Neurosurg Sci.* 2025;69:46-63.
4. Nakajima M, Yamada S, Miyajima M, Ishii K, Kuriyama N, Kazui H, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus (third edition): endorsed by the Japanese society of normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2021;61:63-97.
5. Bluett B, Ash E, Farheen A, Fasano A, Krauss JK, Maranzano A, et al. Clinical features of idiopathic normal pressure hydrocephalus: critical review of objective findings. *Mov Disord Clin Pract.* 2022; 10:9-16.
6. Cogswell P, Switzer A. Radiographic evaluation of normal pressure hydrocephalus. *Continuum (Minneapolis).* 2025;31:813-39.
7. Ferrari A, Milletti D, Giannini G, Cevoli S, Oppi F, Palandri G, et al. The effects of cerebrospinal fluid tap-test on idiopathic normal pressure hydrocephalus: an inertial sensors based assessment. *J Neuroeng Rehabil.* 2020;17:7.
8. Kimura T, Yamada S, Sugimura T, Seki T, Miyano M, Fukuda S, et al. Preoperative predictive factors of short-term outcome in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *World Neurosurg.* 2021;151: e399-406.
9. Yamada S, Ishikawa M, Miyajima M, Nakajima M, Atsuchi M, Kimura T, et al. Timed up and go test at tap test and shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Clin Pract.* 2017;7: 98-108.
10. Hellström P, Klinge P, Tans J, Wikkelsø C. A new scale for assessment of severity and outcome in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand.* 2012;126:229-37.

Análisis bioinformático de genes asociados a factores protectores en la enfermedad de Alzheimer

Bioinformatic analysis of genes associated with protective factors in Alzheimer's disease

Ángel R. Rábago-Monzón^{*}, Alberto K. De-La-Herrán-Arita^{}, Josué Camberos-Barraza^{},
Alexis M. Rodríguez-Rosas^{} y Juan F. Osuna-Ramos^{}

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sin., México

Resumen

Antecedentes: La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa multifactorial caracterizada por la acumulación de β -amiloide, neuroinflamación y deterioro sináptico. Aunque se han identificado numerosos genes de riesgo, también existen variantes genéticas con posibles efectos neuroprotectores que han sido menos estudiadas. **Objetivo:** Analizar genes con funciones potencialmente protectoras frente a la EA mediante un enfoque bioinformático, con el fin de identificar rutas moleculares asociadas a mecanismos neuroprotectores. **Método:** Se seleccionaron 15 genes candidatos a partir de una revisión sistemática de la literatura científica en PubMed entre 2017 y 2024. Posteriormente, se empleó la herramienta ShinyGO v8.01 para realizar el análisis de enriquecimiento funcional y la identificación de rutas metabólicas y de señalización relevantes. **Resultados:** Se identificaron rutas asociadas al metabolismo del colesterol, señalización por neurotrofinas y vía del NF- κ B. Genes como APOE ϵ 2, KL y ABCA1 mostraron implicación en el transporte lipídico y la modulación inflamatoria, mientras que REST, BDNF y DLGAP2 se asociaron a la plasticidad sináptica y la respuesta al estrés oxidativo. **Conclusiones:** Los resultados sugieren que los genes analizados participan en mecanismos clave vinculados con la progresión de la EA. Su estudio podría contribuir al diseño de estrategias terapéuticas enfocadas en la neuroprotección.

Palabras clave: Alzheimer. Bioinformática. Neuroprotector. Neurodegenerativo.

Abstract

Background: Alzheimer's disease (AD) is a multifactorial neurodegenerative pathology characterized by the accumulation of β -amyloid, neuroinflammation, and synaptic deterioration. While researchers have identified numerous risk genes, they have also studied genetic variants with potential neuroprotective effects less extensively. **Objectives:** To analyze genes with potentially protective functions against AD using a bioinformatics approach to identify molecular pathways associated with neuroprotective mechanisms. **Methods:** We selected 15 candidate genes from a systematic review of scientific literature on PubMed between 2017 and 2024. Subsequently, the ShinyGO v8.01 tool was used to perform functional enrichment analysis and identify relevant metabolic and signaling pathways. **Results:** Pathways associated with cholesterol metabolism, neurotrophin signaling, and the NF- κ B pathway were identified. Genes such as APOE ϵ 2, KL, and ABCA1 are involved in moving fats around and controlling inflammation, whereas REST, BDNF, and DLGAP2 are linked to how brain connections change and how the body responds to stress. **Conclusions:** The results suggest that the analyzed genes are involved in key mechanisms linked to the progression of AD. Their study could contribute to the design of therapeutic strategies focused on neuroprotection.

Keywords: Alzheimer's disease. Bioinformatic. Neuroprotector. Neurodegenerative.

*Correspondencia:

Ángel R. Rábago-Monzón
E-mail: rabagoradames.fm@uas.edu.mx

Fecha de recepción: 15-04-2025
Fecha de aceptación: 15-10-2025
DOI: 10.24875/ANC.M25000045

Disponible en línea: 05-10-2026
Arch Neurocién (Mex). 2026;31(3):96-113
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 enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología asociada a un trastorno neurodegenerativo y progresivo, caracterizado principalmente por el desarrollo de demencia. Además, los pacientes presentan deterioro cognitivo que puede afectar la independencia y la funcionalidad de la persona¹.

El desarrollo de la EA es complejo y multifactorial, ya que existen numerosos mecanismos relacionados con la enfermedad, entre ellos las vías neuroinflamatorias en las que intervienen pequeñas proteínas como las citocinas y las quimiocinas².

Los procesos neuroinflamatorios relacionados con el desarrollo de la EA están íntimamente ligados a genes de riesgo. Por ejemplo, la variante *APOE* ϵ 4 corresponde a una proteína implicada en el transporte del colesterol y se ha descrito como uno de los principales factores de riesgo de EA en los pacientes portadores; los pacientes con una copia del gen presentan un riesgo 3-4 veces mayor, mientras que 2 copias lo aumentan 10-15 veces en comparación con el alelo *APOE*3³⁻⁵.

Algunos estudios han demostrado la existencia de mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide (*APP*) en familias con antecedentes de EA de inicio precoz; estas mutaciones afectan a la generación de placas de β -amiloide y a su propensión a agregarse. Otra variante relacionada con una mayor probabilidad de desarrollar EA corresponde al gen *TREM2*, que presenta una alteración en el gen del receptor activador de las células mieloides^{6,7}.

Durante los últimos 3 años, los estudios genéticos en seres humanos han sugerido la existencia de modificadores del riesgo capaces de disminuir o aumentar el riesgo de EA⁸.

Se sabe que los genes pueden conferir protección frente a las enfermedades neurodegenerativas mediante la reducción de la carga neuropatológica, la mejora de la respuesta inflamatoria frente a niveles habituales de patología y el fortalecimiento de las bases biológicas y cognitivas para retrasar la aparición de signos y síntomas. Las formas mutantes humanas de la *APP* y presenilina-1 proporcionan una protección considerable frente al desarrollo de la EA al reducir la expresión de la sintasa de óxido nítrico. Una variante poco frecuente de la *APP* (A672T) contribuye a proteger frente a la enfermedad al reducir la producción de proteínas perjudiciales así como la agregación de $A\beta$ (β -amiloide)⁹.

Estudios recientes han investigado la pérdida de activación de *REST*, que acelera significativamente el depósito y la formación de $A\beta$ y aumenta la acumulación anómala de proteína tau^{10,11}.

En el presente estudio, analizaremos, mediante bioinformática, diversos genes asociados a la protección frente al desarrollo de la EA y describiremos posibles estrategias terapéuticas de precisión a través de las vías biológicas analizadas.

Objetivo

El objetivo de este estudio es investigar diversos genes asociados a factores protectores que afectan a procesos biológicos relacionados con el desarrollo de la EA mediante métodos bioinformáticos.

Metodología

Se realizó una búsqueda integral en la base de datos PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) para identificar genes previamente descritos con un posible efecto protector frente a la EA.

El presente manuscrito se elaboró de conformidad con la guía Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD), desarrollada como parte de la iniciativa EQUATOR (www.equator-network.org). Se siguió dicha guía para garantizar la transparencia en el desarrollo y la validación del modelo predictivo.

La selección de genes se basó en una revisión integral de la literatura revisada por pares publicada entre 2017 y 2024, utilizando términos de búsqueda específicos relacionados con neuroprotección, genética de la EA y vías moleculares implicadas en la enfermedad. El panel final de 15 genes se seleccionó a partir de evidencia sólida indexada en PubMed, garantizando la inclusión de candidatos con funciones neuroprotectoras bien documentadas y una participación establecida en mecanismos moleculares asociados a la EA. Este abordaje específico se diseñó para priorizar aquellos genes con las asociaciones más sólidas y reproducibles, con el fin de aumentar la relevancia biológica y la interpretabilidad de los análisis posteriores.

Como resultado de esta búsqueda se identificaron 15 genes de especial relevancia en la literatura científica: *APP*, *APOE*, *KL*, *CASP7*, *ABCA1*, *SORL1*, *RAB10*, *PICALM*, *REST*, *PLCG2*, *TREML2*, *TMEM106B*, *BDNF*, *DLGAP2* y *MS4A1*.

Se realizó un estudio bioinformático mediante la aplicación web ShinyGO v8.01 (<http://bioinformatics>).

sdstate.edu/go/), que permite identificar vías metabólicas y procesos biológicos enriquecidos dentro de una lista específica de genes. Los nombres de los genes se introdujeron en la plataforma y se realizó un análisis de enriquecimiento funcional para identificar las vías metabólicas y de señalización celular asociadas a la neuroprotección en la EA.

El análisis incluyó la evaluación de la significación estadística de las vías identificadas teniendo en cuenta 3 criterios principales: (1) enriquecimiento relativo, que cuantifica la razón entre la frecuencia génica observada y la esperada dentro de una vía metabólica específica; (2) el valor de *p*, que evalúa la significación estadística de la correlación entre un gen y una vía biológica; y (3) la tasa de falsos descubrimientos (TFD), utilizada para reducir la probabilidad de resultados falsos positivos.

Los datos obtenidos se representaron mediante gráficos de enriquecimiento de vías y diagramas de interacción génica, para facilitar la visualización de las relaciones funcionales entre los genes seleccionados y los procesos biológicos esenciales en la EA. Este estudio no requirió autorización de un comité de ética, ya que se basó en datos bioinformáticos procedentes de fuentes de acceso público disponibles para la comunidad científica, teniendo en cuenta las consideraciones éticas y la reproducibilidad. Todas las metodologías aplicadas garantizan la reproducibilidad del estudio.

Se utilizó la plataforma STRING v12.0 (*search tool for the retrieval of interacting genes/proteins*; <https://string-db.org/>) para el estudio de las interacciones proteína-proteína (IPP). Esta plataforma se utiliza ampliamente en bioinformática para el análisis de redes funcionales de proteínas. Se introdujo un conjunto de genes previamente identificados por su relevancia en la patogenia de la EA, que incluyó *APP*, *APOE*, *SORL1*, *PICALM*, *BDNF*, *CASP7*, *REST*, *TREM2*, *RAB10*, *TMEM106B*, *MS4A1*, *KL*, *ABCA1*, *PLCG2* y *DLGAP2*.

El análisis se configuró con un umbral de confianza de 0.7 (confianza alta) para priorizar las interacciones avaladas por evidencia experimental y bibliográfica sólida. Se seleccionó *Homo sapiens* como organismo de referencia biológica, incorporando interacciones basadas en evidencia experimental, coexpresión, bases de datos de conocimiento, predicciones bioinformáticas y minería de textos científicos. Se examinaron los nodos con mayor conectividad (grado) por su posible función reguladora en procesos celulares y moleculares relacionados con la neurodegeneración,

incluidos el procesamiento amiloide, el metabolismo lipídico, la neuroinflamación y la plasticidad sináptica.

Resultados

Se elaboró una tabla descriptiva en la que se destacaron las principales propiedades y funciones de los genes de interés seleccionados en relación con la EA. La **tabla 1** presenta el análisis de 15 genes y detalla su actividad biológica asociada a la EA y las referencias bibliográficas que respaldan su implicación en la enfermedad. Los resultados indican que numerosos genes participan en vías fundamentales del desarrollo de la EA. Concretamente, genes como *APP*, *APOE* y *SORL1* intervienen en el control del metabolismo del péptido β -amiloide, un elemento crucial en el desarrollo de las placas seniles asociadas a la enfermedad.

Otros genes, como *ABCA1*, *KL* y *PLCG2*, participan en el metabolismo lipídico y en la regulación de la respuesta inflamatoria, procesos relacionados con la progresión de la EA.

Asimismo, los genes que confieren neuroprotección mediante la regulación de la plasticidad neuronal y las sinapsis, entre ellos *BDNF*, *REST* y *DLGAP2*, se asociaron al mantenimiento de la función cognitiva. También se identificaron genes asociados tanto a la apoptosis como a la estabilidad de la proteína tau, como *CASP7*, *TREML2* y *TMEM106B*, cuyas alteraciones podrían contribuir a la degeneración neuronal observada en la EA. Los resultados ponen de manifiesto la diversidad de vías biológicas asociadas a estos genes y su posible influencia en el riesgo y la evolución de la enfermedad. Los datos de esta tabla constituyen una base para estudios posteriores centrados en el desarrollo de opciones terapéuticas fundamentadas en el conocimiento de las variables genéticas relacionadas con la EA.

El análisis bioinformático realizado con la herramienta ShinyGO 8.1 identificó múltiples vías metabólicas y de señalización significativamente enriquecidas en genes asociados a factores protectores frente a la EA. Una de las vías más relevantes, el metabolismo del colesterol, presentó el mayor enriquecimiento génico (59.8), con *p* = 0.034, e incluyó 2 genes. Esta vía resulta especialmente relevante debido a su participación en la formación de las membranas celulares y en la homeostasis lipídica, elementos fundamentales en la patogenia de la EA (**Tabla 2**).

Otra vía relevante fue la apoptosis en múltiples especies, que presentó un enriquecimiento de 47.7 y

Tabla 1. Genes asociados con funciones neuroprotectoras y procesos fisiopatológicos en la enfermedad de Alzheimer

Genes	Actividad biológica en la enfermedad de Alzheimer	Referencias
<i>APP</i>	Es una glucoproteína que desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis neuronal, incluida la señalización, el desarrollo neuronal y el transporte intracelular.	21
<i>APOE</i>	Tiene un papel destacado en la patogenia de la EA mediante la acumulación del péptido amiloide- β y de ovillos neurofibrilares. <i>APOE</i> ϵ 2 se asocia con cambios neuropatológicos leves en la EA.	8,22
<i>KL</i>	La proteína α -Klotho participa en los procesos de envejecimiento debido a los cambios biológicos en los tejidos. Además, inhibe vías inflamatorias como NF- κ B y TGF- β , que contribuyen al desarrollo de la EA.	23,24
<i>CASP7</i>	Desempeña un papel central en la regulación de la apoptosis celular. Este proceso está relacionado con la neuropatología de la EA, incluida la escisión de <i>APP</i> y tau mediada por caspasas.	25,26
<i>ABCA1</i>	Transfiere colesterol libre intracelular y fosfolípidos a <i>APOA-1</i> para generar partículas nacientes de lipoproteínas de alta densidad y mejora las propiedades de unión a lípidos de <i>APOE4</i> .	27,28
<i>SORL1</i>	Retiene <i>APP</i> en los endosomas tempranos, lo que contribuye a las vías de degradación endosomal y reciclaje en las neuronas. La pérdida progresiva de <i>SORL1</i> induce una reducción específica de neuronas en <i>APOE</i> .	29,30
<i>RAB10</i>	Participa en los procesos de polarización neuronal, arborización dendrítica y transporte anterógrado de vesículas a lo largo del axón.	31,32
<i>PICALM</i>	Facilita la eliminación de A β del cerebro mediante un aumento de su translocación a través de la barrera hematoencefálica y desacopla la presencia de <i>APOE</i> ϵ 4 de sus efectos perjudiciales sobre la endocitosis.	33,34
<i>MS4A1</i>	Se expresa en la membrana de las células B precursoras y maduras, pero su expresión se pierde en las células plasmáticas.	34
<i>DLGAP2</i>	Es un componente fundamental de la densidad postsináptica que participa en la regulación de la función sináptica y la morfología de las espinas dendríticas. La reducción de <i>DLGAP2</i> se asocia con un deterioro cognitivo más rápido, relacionado con el desarrollo de la EA y de enfermedades neurológicas.	35,36
<i>BDNF</i>	Participa en el desarrollo adecuado y el mantenimiento de las neuronas dopaminérgicas, GABAérgicas, colinérgicas y serotoninérgicas. Algunos polimorfismos del gen pueden aumentar el riesgo de desarrollar trastornos neuropsiquiátricos.	37,38
<i>REST</i>	Actúa como regulador maestro de los procesos de plasticidad neuronal y también proporciona una sólida protección a las neuronas frente al estrés oxidativo y la toxicidad de la proteína β -amiloide.	39,40
<i>PLCG2</i>	Es una enzima expresada selectivamente en la microglía y desempeña un papel fundamental en la respuesta inmunitaria dentro de la patogenia de la EA. Además, se induce específicamente en la microglía asociada a placas amiloides, lo que sugiere su implicación en la modulación de la inflamación y la eliminación de β -amiloide.	41,42
<i>TREML2</i>	Algunas variantes de <i>TREML2</i> están relacionadas con los niveles de tau hiperfosforilada en la treonina 181 y tau total en el líquido cefalorraquídeo, así como con los volúmenes de estructuras cerebrales relacionadas con la EA.	43
<i>TMEM106B</i>	Su delección en modelos murinos aceleró el deterioro cognitivo, la parálisis, la acumulación de tau y la neurodegeneración, con patrones transcripcionales similares a los observados en pacientes con enfermedad de Alzheimer. También desempeña un papel neuroprotector, y su pérdida exacerba las consecuencias de la patología tau.	44,45

$p = 1.3E-01$. Este resultado revela la importancia de la regulación de la muerte celular programada en la neurodegeneración. Asimismo, la interconversión de pentosas y gluconatos, sumado a los transportadores ABC, pone de relieve su posible papel en el metabolismo energético y en el transporte de lípidos y toxinas, ya que también mostraron enriquecimientos importantes (43.6 y 33.9, respectivamente).

En cuanto a las vías de señalización, las de VEGF y neurotrofinas mostraron un enriquecimiento

considerable (25.9 y 25.6, respectivamente). Estas vías participan en la neurogénesis, los procesos de plasticidad cerebral y aspectos fundamentales de la protección neuronal. Además, las vías de señalización NF- κ B y de regulación de la longevidad presentaron valores de 14.7 y 17.1, respectivamente, lo que indica su participación en el control de la inflamación y el envejecimiento celular.

Por último, cabe destacar la identificación de la EA como una vía con un enriquecimiento importante (10.3),

Tabla 2. Enriquecimiento de vías moleculares asociadas con genes implicados en la enfermedad de Alzheimer

Enriquecimiento	Nº de genes	Genes en la vía	Enriquecimiento relativo	Genes	Vías
3.4E-02	2	51	59.8	<i>ABCA1, APOE</i>	Metabolismo del colesterol
1.3E-01	1	32	47.7	<i>CASP7</i>	Apoptosis en múltiples especies
1.3E-01	1	35	43.6	<i>KL</i>	Interconversión de pentosas y glucuronatos
1.3E-01	1	45	33.9	<i>ABCA1</i>	Transportadores ABC
1.3E-01	1	59	25.9	<i>PLCG2</i>	Vía de señalización de VEGF
5.7E-02	2	119	25.6	<i>PLCG2, BDNF</i>	Vía de señalización de neurotrofinas
1.3E-01	1	73	20.9	<i>PLCG2</i>	Metabolismo de los fosfatos de inositol
1.3E-01	1	79	19.3	<i>PLCG2</i>	Resistencia a los inhibidores de la tirosina cinasa de EGFR
1.3E-01	1	84	18.2	<i>PLCG2</i>	Vía de señalización de ErbB
1.3E-01	1	89	17.1	<i>KL</i>	Vía de regulación de la longevidad
1.3E-01	1	97	15.7	<i>PLCG2</i>	Sistema de señalización del fosfatidilinositol
1.3E-01	1	104	14.7	<i>PLCG2</i>	Vía de señalización de NF-κB
1.1E-01	2	214	14.3	<i>ABCA1, CASP7</i>	Lípidos y aterosclerosis
1.3E-01	1	109	14	<i>PLCG2</i>	Vía de señalización de HIF-1
1.1E-01	2	235	13	<i>PLCG2, BDNF</i>	Vía de señalización de Ras
1.3E-01	1	121	12.6	<i>RAB10</i>	Vía de señalización de AMPK
1.3E-01	1	124	12.3	<i>PLCG2</i>	Activación plaquetaria
1.3E-01	1	126	12.1	<i>PLCG2</i>	Diferenciación de osteoclastos
5.7E-02	3	384	11.9	<i>APOE, APP, CASP7</i>	Enfermedad de Alzheimer
5.7E-02	3	476	9.6	<i>APP, BDNF, CASP7</i>	Vías de neurodegeneración en múltiples enfermedades

lo que reafirma la relevancia de los genes analizados en la etiología de esta enfermedad. Las vías relacionadas con la neurodegeneración en diversas enfermedades también mostraron un enriquecimiento relevante (9.6), lo que pone de manifiesto la naturaleza compleja e interconectada de los procesos perjudiciales presentes en distintas enfermedades neurodegenerativas (Tabla 2).

El análisis de enriquecimiento realizado con ShinyGO indicó que únicamente la vía del metabolismo del colesterol alcanzó una significación estadística sustancial ($p < 0.05$) tras la corrección por comparativas múltiples mediante el método de Benjamini-Hochberg ($TFD < 0.05$). Las vías restantes presentaron valores de p superiores a 0.05; por tanto, deben considerarse tendencias exploratorias y no asociaciones definitivas.

El análisis de enriquecimiento de vías realizado con ShinyGO 8.1 identificó numerosas vías biológicas

fundamentales asociadas a la regulación de procesos en la EA. El metabolismo del colesterol presentó el mayor enriquecimiento, de aproximadamente 60, tal y como se muestra en la figura 1. Este hallazgo pone de relieve el importante papel del metabolismo lipídico en el desarrollo de la EA. Otras vías relevantes fueron la apoptosis en múltiples especies y la interconversión de pentosas y glucuronatos, que mostraron un enriquecimiento considerable, lo que indica una función esencial en la regulación del ciclo celular y el metabolismo energético. Las vías asociadas a la señalización de VEGF y las neurotrofinas también mostraron un enriquecimiento considerable, lo que sugiere su participación en la angiogénesis y la plasticidad neuronal.

También se observó una participación importante de las vías de resistencia a los inhibidores de la tirosina cinasa de EGFR y de señalización de NF-κB,

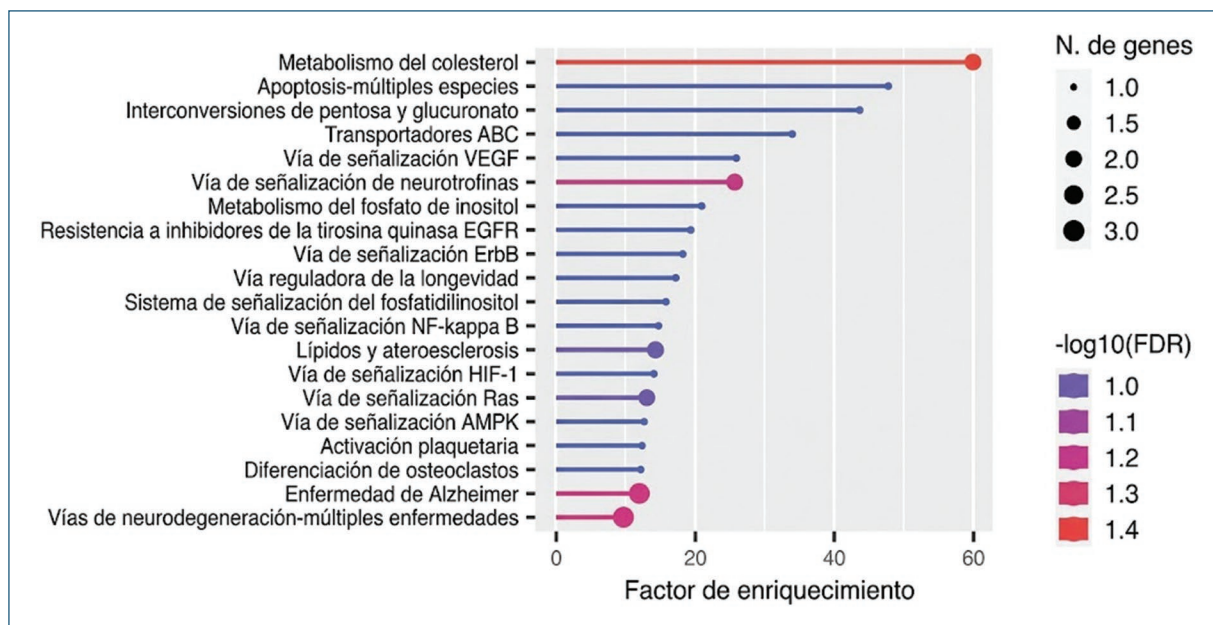


Figura 1. Análisis del enriquecimiento de vías biológicas mediante ShinyGO 8.1. Se muestran las vías más significativas según su enriquecimiento relativo, el número de genes implicados y la significación estadística (-log de la tasa de falsos descubrimientos).

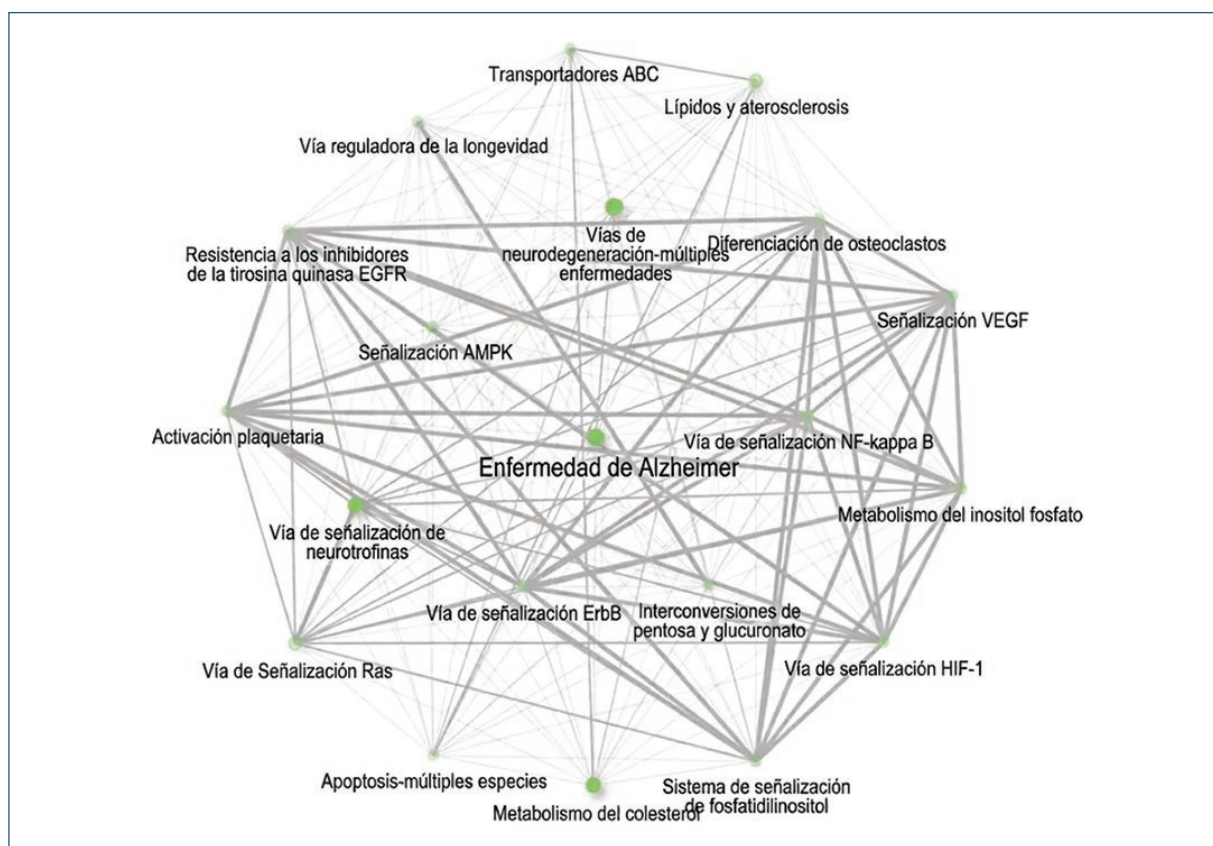


Figura 2. La red de vías biológicas está significativamente enriquecida por genes asociados a la enfermedad de Alzheimer.

Tabla 3. Análisis de enriquecimiento de los 15 genes candidatos mediante DAVID. Los términos significativos ($q < 0,05$) incluyen membrana plasmática, región perinuclear del citoplasma, exosoma extracelular y vesícula sináptica, lo que respalda su participación en el transporte lipídico y la regulación sináptica

Categoría	Término	Recuento	Total de la lista (LT)	Coincidencias en la población (PH)	Total de la población (PT)	%	p	Benjamini
GOTERM_CC_DIRECT	Membrana plasmática	13	15	5597	20795	86.7	7.4E-6	8.9E-4
GOTERM_CC_DIRECT	Región perinuclear del citoplasma	6	15	750	20795	40.0	9.2E-5	3.7E-3
GOTERM_BP_DIRECT	Transporte endosomal	3	15	69	19478	20.0	1.1E-3	1.8E-1
GOTERM_CC_DIRECT	Exosoma extracelular	7	15	2242	20795	46.7	2.2E-3	2.6E-2
FOTERM_CC_DIRECT	Vesícula sináptica	3	15	126	20795	20.0	3.2E-3	3.4E-2
REACTOME_PATHWAY	Transducción de señales	8	13	2628	11494	53.3	8.5E-3	8.1E-1
GOTERM_CC_DIRECT	Balsa de membrana	3	15	211	20795	20.0	8.6E-3	6.9E-2
GOTERM_CC_DIRECT	Membrana	9	15	5415	20795	60.0	1.3E-2	9.3E-2
UP_KW_CELLULAR_COMPONENT	Membrana	12	15	8353	18049	80.0	1.5E-2	8.1E-2
GOTERM_MF_DIRECT	Unión a GTPasas pequeñas	3	15	293	19253	20.0	1.9E-2	3.8E-1
GOTERM_MF_DIRECT	Unión a proteínas	14	15	13690	19253	93.3	5.6E-2	7.1E-1
UP_SEQ_FEATURE	COMPBIAS: residuos ácidos	5	15	2242	20675	33.3	5.7E-2	1.0E0
UP_SEQ_FEATURE	COMPBIAS: residuos polares	8	15	5942	20675	53.3	7.6E-2	1.0E0
KEGG_PATHWAY	Vías de neurodegeneración-múltiples enfermedades	3	10	483	8534	20.0	8.8E-2	1.0E0
UP_KW_PTM	Fosfoproteína	12	15	8435	14316	80.0	1.1E-1	5.2E-1
GOTERM_CC_DIRECT	Orgánulo intracelular delimitado por membrana	3	15	1022	20795	20.0	1.5E-1	6.0E-1
UP_SEQ_FEATURE	REGION: desordenada	11	15	13820	20795	73.3	4.8E-1	1.0E0
UP_KW_DISEASE	Variante de enfermedad	8	10	3955	4859	53.3	7.7E-1	1.0E0
GOTERM_CC_DIRECT	Nucleoplasma	3	15	4107	20795	20.0	8.0E-1	1.0E0
UP_KW_PTM	Acetilación	3	15	3515	14316	20.0	8.9	

esenciales para la inflamación y la regulación celular. La diferenciación de los osteoclastos y las vías neurodegenerativas en diversas enfermedades constituyeron otro punto de interés, destacando su relevancia en la progresión de la neurodegeneración. La [figura 1](#) muestra el número de genes asociados a cada vía y la

significación estadística de los resultados, cuantificada mediante el parámetro $-\log(\text{TFD})$. Este análisis ofrece una visión amplia de las vías bioquímicas probablemente implicadas en la EA y pone de manifiesto la complejidad de las interacciones moleculares que participan en la enfermedad. Asimismo, proporciona una

Tabla 4. Enriquecimiento de vías mediante Reactome y KEGG. Solo el metabolismo del colesterol mantiene significación tras la corrección por la tasa de falsos descubrimientos ($q < 0.05$); las demás vías se presentan como tendencias exploratorias

Clúster de anotación 1	Puntuación de enriquecimiento: 2.69	Recuento	p	Benjamini
GOTERM_CC_DIRECT	Aparato de Golgi	6	6.0E-4	1.7E-2
GOTERM_CC_DIRECT	Endosoma temprano	4	1.1E-3	1.9E-2
GOTERM_BP_DIRECT	Endocitosis mediada por receptor	3	1.3E-3	1.8E-1
GOTERM_MF_DIRECT	Unión a β -amiloide	3	1.7E-3	9.9E-2
GOTERM_CC_DIRECT	Cuerpo celular neuronal	3	2.5E-2	1.3E-1
Clúster de anotación 2	Puntuación de enriquecimiento: 2.44	Recuento	p	Benjamini
UP_KW_CELLULAR_COMPONENT	Endosoma	6	1.3E-4	2.5E-3
GOTERM_CC_DIRECT	Aparato de Golgi	6	6.0E-4	1.7E-2
GOTERM_BP_DIRECT	Proceso metabólico del colesterol	3	1.8E-3	1.8E-1
GOTERM_MF_DIRECT	Unión a receptor de señalización	3	3.1E-2	4.6E-1
GOTERM_BP_DIRECT	Vía de señalización del receptor acoplado a proteína G	3	1.4E-1	1.0E0
Clúster de anotación 3	Puntuación de enriquecimiento: 1.88	Recuento	p	Benjamini
GOTERM_CC_DIRECT	Endosoma	5	4.2E-5	2.5E-3
UP_KW_CELLULAR_COMPONENT	Endosoma	6	1.3E-4	2.5E-3
UP_KW_DISEASE	Enfermedad de Alzheimer	3	5.7E-4	6.3E-3
GOTERM_CC_DIRECT	Aparato de Golgi	6	6.0E-4	1.7E-2
GOTERM_CC_DIRECT	Superficie celular	5	7.9E-4	1.7E-2
GOTERM_CC_DIRECT	Endosoma temprano	4	1.1E-3	1.9E-2
UP_KW_DISEASE	Amiloidosis	3	1.6E-3	8.6E-3
GOTERM_BP_DIRECT	Axonogénesis	3	2.3E-3	1.8E-1
GOTERM_CC_DIRECT	Endosoma de reciclaje	3	3.9E-3	3.6E-2
UP_KW_BIOLOGICAL_PROCESS	Endocitosis	3	5.4E-3	8.6E-2
UP_KW_DISEASE	Neurodegeneración	5	5.7E-3	2.1E-2
REACTOME_PATHWAY	Formación de fibras amiloides	3	6.0E-3	8.1E-1
UP_KW_PTM	Lipoproteína	5	1.2E-2	2.0E-1
GOTERM_CC_DIRECT	Lisosoma	3	1.9E-2	1.0E-1
UP_KW_CELLULAR_COMPONENT	Vesícula citoplasmática	4	1.9E-2	8.1E-1
UP_KW_CELLULAR_COMPONENT	Aparato de Golgi	4	3.9E-2	1.1E-1
REACTOME_PATHWAY	Transporte mediado por vesículas	4	3.9E-2	8.1E-1
UP_KW_BIOLOGICAL_PROCESS	Transporte	5	9.5E-2	3.0E-1
REACTOME_PATHWAY	Tráfico de membranas	3	1.4E-1	1.0E0
GOTERM_CC_DIRECT	Membrana del retículo endoplasmático	3	1.9E-1	6.8E-1
GOTERM_CC_DIRECT	Retículo endoplasmático	3	2.0E-1	6.8E-1
UP_KW_PTM	Conjugación con Ubl	5	2.8E-1	6.4E-1
UP_KW_CELLULAR_COMPONENT	Retículo endoplasmático	3	3.0E-1	6.4E-1

(Continúa)

Tabla 4. Enriquecimiento de vías mediante Reactome y KEGG. Solo el metabolismo del colesterol mantiene significación tras la corrección por la tasa de falsos descubrimientos ($q < 0.05$); las demás vías se presentan como tendencias exploratorias (*continuación*)

Clúster de anotación 3	Puntuación de enriquecimiento: 1.88	Recuento	p	Benjamini
REACTOME_PATHWAY	Metabolismo de proteínas	4	4.0E-1	1.0E0
REACTOME_PATHWAY	Modificación postraduccional de proteínas	3	4.9E-1	1.0E0
UP_KW_PTM	Enlace isopeptídico	3	5.7E-1	1.0E0
Clúster de anotación 4	Puntuación de enriquecimiento: 1.84	Recuento	p	Benjamini
GOTERM_MF_DIRECT	Unión al receptor de partículas de lipoproteínas de baja densidad	3	1.6E-4	1.8E-2
GOTERM_CC_DIRECT	Aparato de Golgi	6	6.0E-4	1.7E-2
GOTERM_CC_DIRECT	Endosoma temprano	4	1.1E-3	1.9E-2
GOTERM_BP_DIRECT	Regulación negativa de la expresión génica	4	1.3E-3	1.8E-1
REACTOME_PATHWAY	Transporte mediado por vesículas	4	3.9E-2	8.1E-1
GOTERM_BP_DIRECT	Regulación positiva de la transcripción dependiente de ADN	3	9.1E-2	8.0E-1
GOTERM_MF_DIRECT	Unión a proteínas idénticas	4	1.3E-1	1.0E0
UP_KW_DOMAIN	Hélice superenrollada	3	6.4E-1	1.0E0
GOTERM_CC_DIRECT	Núcleo	5	6.5E-1	1.0E0
Clúster de anotación 5	Puntuación de enriquecimiento: 1.72	Recuento	p	Benjamini
GOTERM_CC_DIRECT	Espacio extracelular	7	8.3E-4	1.7E-2
GOTERM_CC_DIRECT	Luz del retículo endoplasmático	3	1.9E-2	1.0E-1
UP_KW_CELLULAR_COMPONENT	Secretada	6	2.1E-2	8.1E-2
GOTERM_CC_DIRECT	Dendrita	3	3.8E-2	1.8E-1
GOTERM_CC_DIRECT	Región extracelular	4	2.0E-1	6.8E-1
Clúster de anotación 6	Puntuación de enriquecimiento: 1.54	Recuento	p	Benjamini
REACTOME_PATHWAY	Señalización mediante receptores tirosina cinasa	4	1.6E-2	8.1E-1
REACTOME_PATHWAY	PIP3 activa la señalización de AKT	3	3.0E-2	8.1E-1
REACTOME_PATHWAY	Enfermedad	6	3.7E-2	8.1E-1
REACTOME_PATHWAY	Señalización intracelular mediante segundos mensajeros	3	3.9E-2	8.1E-1
Clúster de anotación 7	Puntuación de enriquecimiento: 1.12	Recuento	p	Benjamini
UP_KW_CELLULAR_COMPONENT	Membrana celular	9	5.9E-3	5.6E-2
UP_SEQ_FEATURE	TRANSMEM: helicoidal	8	5.0E-2	1.0E0
UP_SEQ_FEATURE	CARBOHYD: N-unida (GlcNAc...) asparagina	7	5.9E-2	1.0E0
UP_KW_DOMAIN	Señal	7	8.0E-2	3.9E-1
UP_KW_DOMAIN	Hélice transmembrana	8	1.0E-1	3.9E-1
UP_KW_DOMAIN	Transmembrana	8	1.1E-1	3.9E-1
UP_SEQ_FEATURE	TOPO_DOM: citoplasmático	6	1.1E-1	1.0E0
UP_SEQ_FEATURE	TOPO_DOM: extracelular	5	1.4E-1	1.0E0
UP_KW_PTM	Glucoproteína	8	1.6E-1	5.2E-1
UP_KW_PTM	Puente disulfuro	7	1.6E-1	5.2E-1

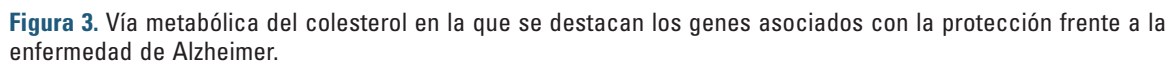
(Continúa)

Tabla 4. Enriquecimiento de vías mediante Reactome y KEGG. Solo el metabolismo del colesterol mantiene significación tras la corrección por la tasa de falsos descubrimientos ($q < 0.05$); las demás vías se presentan como tendencias exploratorias (*continuación*)

Clúster de anotación 8	Puntuación de enriquecimiento: 0.92	Recuento	p	Benjamini
REACTOME_PATHWAY	Enfermedad	6	3.7E-2	8.1E-1
GOTERM_BP_DIRECT	Regulación positiva de la expresión génica	3	4.7E-2	5.7E-1
REACTOME_PATHWAY	Enfermedad infecciosa	3	3.2E-1	1.0E0
GOTERM_CC_DIRECT	Citoplasma	6	3.8E-1	1.0E0
Clúster de anotación 9	Puntuación de enriquecimiento: 0.7	Recuento	p	Benjamini
UP_KW_MOLECULAR_FUNCTION	Hidrolasa	5	5.7E-2	5.8E-1
REACTOME_PATHWAY	Sistema inmunitario innato	3	3.4E-1	1.0E0
REACTOME_PATHWAY	Sistema inmunitario	4	4.0E-1	1.0E0
Clúster de anotación 10	Puntuación de enriquecimiento: 0.68	Recuento	p	Benjamini
UP_KW_CELLULAR_COMPONENT	Vesícula citoplasmática	4	1.9E-2	8.1E-2
UP_KW_CELLULAR_COMPONENT	Aparato de Golgi	4	3.9E-2	1.1E-1
GOTERM_CC_DIRECT	Citosol	7	1.6E-1	6.2E-1
UP_KW_PTM	Conjugación con Ubl	5	2.8E-1	6.4E-1
GOTERM_CC_DIRECT	Núcleo	5	6.5E-1	1.0E0
UP_KW_CELLULAR_COMPONENT	Citoplasma	4	8.8E-1	1.0E0
UP_KW_CELLULAR_COMPONENT	Núcleo	4	8.9E-1	1.0E0
Clúster de anotación 11	Puntuación de enriquecimiento: 0.65	Recuento	p	Benjamini
REACTOME_PATHWAY	Señalización mediante receptores tirosina cinasa	4	1.6E-2	8.1E-1
GOTERM_CC_DIRECT	Citoplasma	6	3.8E-1	1.0E0
REACTOME_PATHWAY	Vía genérica de transcripción	3	3.9E-1	1.0E0
REACTOME_PATHWAY	Transcripción por la ARN polimerasa II	3	4.4E-1	1.0E0
REACTOME_PATHWAY	Expresión génica (transcripción)	3	5.2E-1	1.0E0
Clúster de anotación 12	Puntuación de enriquecimiento: 0.61	Recuento	p	Benjamini
KEGG_PATHWAY	Enfermedad de Alzheimer	3	6.1E-2	1.0E0
GOTERM_CC_DIRECT	Citoplasma	6	3.8E-1	1.0E0
GOTERM_CC_DIRECT	Núcleo	5	6.5E-1	1.0E0
Clúster de anotación 13	Puntuación de enriquecimiento: 0.5	Recuento	p	Benjamini
UP_KW_BIOLOGICAL_PROCESS	Metabolismo lipídico	3	1.4E-1	3.7E-1
UP_KW_DOMAIN	Repetición	6	3.2E-1	8.9E-1
REACTOME_PATHWAY	Metabolismo	3	7.0E-1	1.0E0

evaluación detallada de las vías bioquímicas probablemente implicadas en la EA y subraya la complejidad de las interacciones moleculares relacionadas con la enfermedad.

El análisis de enriquecimiento funcional realizado mediante el programa ShinyGO v8.01 generó una red de vías biológicas significativas asociadas a genes que podrían contribuir a la neuroprotección en



otras vinculadas al transporte lipídico («transportadores ABC») y a los trastornos vasculares («lípidos y aterosclerosis»), lo cual ilustra la interconexión entre el metabolismo general y la degeneración cerebral. Asimismo, el sistema de señalización de las neurotrofinas y la vía de NF- κ B constituyen vías relevantes estrechamente relacionadas con procesos inflamatorios, neurogénicos y sinápticos.

Estas vías están influidas por genes como *BDNF*, *PLCG2* y *REST*, que regulan la plasticidad neuronal, la respuesta inmunitaria microglial y la resistencia al estrés oxidativo. Otras vías especialmente destacadas fueron «apoptosis-múltiples especies», «vía reguladora de la longevidad», «vía de señalización Ras» y «metabolismo del fosfato de inositol», que establecen un marco funcional que conecta la señalización intracelular, la muerte celular programada y la regulación de la supervivencia neuronal.

de Benjamini-Hochberg = 2.6×10^{-2}). Además, se detectó enriquecimiento en vesículas sinápticas (3 genes, $p = 3.2 \times 10^{-3}$; TFD de Benjamini = 3.4×10^{-2}) (Tablas 3 y 4).

DAVID identificó vías de señalización relacionadas con la neurodegeneración, incluidas numerosas vías de enfermedades (KEGG, APP-APOE-ABCA1; $p = 8,8 \times 10^{-2}$), lo cual coincide con los hallazgos previos obtenidos con ShinyGO, aunque sin significación estadística tras la corrección por TFD. Estos hallazgos refuerzan la asociación que existe entre los genes examinados y mecanismos celulares esenciales, especialmente aquellos relacionados con el transporte lipídico, la comunicación intercelular y la plasticidad sináptica (Tabla 3).

Metabolismo del colesterol y sus implicaciones en la EA

El metabolismo del colesterol es un proceso minuciosamente regulado que comprende su absorción, transporte, almacenamiento y excreción en diversos tejidos del organismo. La figura 3 ilustra la vía metabólica del colesterol según la base de datos KEGG, destacando los principales procesos de transporte y procesamiento en el colon, el hígado y los órganos periféricos. Durante la absorción intestinal, el colesterol de la dieta se incorpora a los quilomicrones, que posteriormente son transportados por la circulación sistémica.

La proteína ABCA1 es esencial para la síntesis de lipoproteínas de alta densidad nacientes al facilitar la transferencia de colesterol a la apolipoproteína A-I (ApoA-I). Una vez que las lipoproteínas entran en la circulación, experimentan diversas modificaciones facilitadas por proteínas como LCAT, CETP y PLTP, que regulan la transferencia de colesterol entre distintos compartimentos lipídicos. El colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL) es captado por los tejidos periféricos y el hígado a través del receptor de LDL, lo que facilita su internalización y reciclaje.

La hidrólisis lisosomal facilitada por LAL en el hígado permite movilizar el colesterol para procesos metabólicos, incluida la biosíntesis de esteroides y la producción de ácidos biliares. Asimismo, proteínas transportadoras como ABCG5/ABCG8 favorecen la excreción del colesterol hacia la bilis, constituyendo un mecanismo esencial para su eliminación.

Numerosos elementos representados en la figura, entre ellos ApoE, ApoC-I y ApoB-100, se han asociado a la modulación del metabolismo del colesterol y a su relación con trastornos neurodegenerativos,

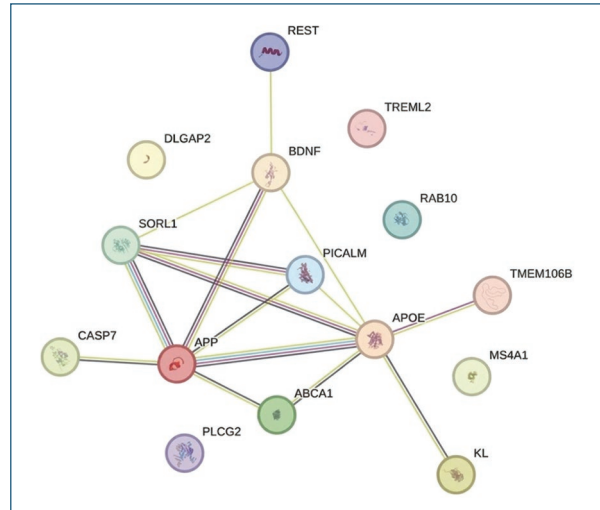


Figura 5. Red de interacción proteína-proteína generada en STRING, que refleja su papel clave en el procesamiento de amiloide y la neurodegeneración.

particularmente la EA. Las variantes del gen *APOE* se han estudiado ampliamente por su influencia sobre la acumulación de β -amiloide y la funcionalidad de la barrera hematoencefálica. El estudio bioinformático de estos genes puede aportar información relevante sobre las variables protectoras que influyen en la probabilidad de desarrollar EA.

Procesos moleculares implicados en la EA

La figura 4 muestra la vía molecular de la EA según la base de datos KEGG, destacando los principales procesos perjudiciales asociados a la acumulación de β -amiloide ($A\beta$), la disfunción mitocondrial, las alteraciones de la señalización celular y la apoptosis neuronal. El acontecimiento principal en la progresión de la EA es la generación y acumulación de péptidos $A\beta$, resultantes del procesamiento anómalo de la APP.

En la ilustración, la APP es escindida por secretasas (β -secretasa y γ -secretasa), generando fragmentos perjudiciales que se agregan en pequeños conglomerados y forman placas extracelulares. La disminución de la eliminación de $A\beta$, favorecida por la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, agrava el avance de la enfermedad. La acumulación de $A\beta$ activa múltiples vías de señalización que afectan a la homeostasis celular. Se activan las vías de señalización del calcio (CaMKII, IP3R) y el estrés del retículo endoplasmático (PERK, ATF4), lo cual provoca disfunción sináptica y muerte neuronal.

Las mitocondrias desempeñan una función fundamental en la enfermedad, ya que el estrés oxidativo y la disfunción de la fosforilación oxidativa provocan un aumento de las especies reactivas de oxígeno, que dañan las células nerviosas e inducen su apoptosis. Un mecanismo fundamental consiste en el aumento de la fosforilación de la proteína tau (MAPT), que da lugar a la formación de ovillos neurofibrilares y compromete la integridad neuronal. El gráfico muestra la relación entre la vía de señalización de la cinasa GSK3 β , que facilita la adición de grupos fosfato a tau, y otros mecanismos perjudiciales para las neuronas, como la disfunción de la autofagia y la inflamación inducida por la activación de la microglía.

Diversos genes representados en la imagen (*APOE*, *LPL*, *GSK3 β* , *CASP3*) se han estudiado ampliamente por su influencia sobre el avance de la EA. En particular, *APOE* facilita la eliminación de A β , mientras que la variante *APOE4* se asocia a un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. El estudio bioinformático de estos genes contribuye a identificar posibles factores protectores y procesos biológicos que pueden ser fundamentales para desarrollar opciones terapéuticas dirigidas.

Interacciones proteína-proteína

El análisis de redes de STRING reveló una relación altamente interconectada entre los genes/proteínas evaluados. La APP constituye el elemento central de la red y establece conexiones sólidas con proteínas esenciales como *APOE*, *SORL1*, *PICALM*, *BDNF* y *CASP7*. Esta interconexión pone de manifiesto su función fundamental en el metabolismo amiloide, el mantenimiento de la homeostasis sináptica y los procesos asociados al estrés neuronal (Fig. 5).

Las interacciones se representaron mediante enlaces codificados por colores según la evidencia disponible: verde (interacciones obtenidas mediante estudios *in vitro* o *in vivo*); azul (coexpresión en múltiples conjuntos de datos transcriptómicos); negro (coocurrencia en la literatura científica); amarillo (predicciones obtenidas mediante minería de textos); morado/rosa (asociaciones documentadas en bases de datos integradas de interacciones).

Proteínas como *REST*, *TMEM106B*, *TREM2*, *KL* y *MS4A1* se localizaron en la periferia de la red; aunque presentan menos conexiones directas, desempeñan funciones en la neuroprotección, el control de la respuesta inflamatoria, el metabolismo lipídico y la función sináptica. Estos datos indican que, aunque no

constituyen nodos centrales, estas proteínas actúan como moduladores dentro de las vías relacionadas con la EA.

El estudio de IPP realizado mediante la plataforma STRING reveló una red de 15 nodos, cada uno de los cuales representaba proteínas relacionadas con la patogenia de la EA, interconectados mediante 15 aristas correspondientes a relaciones funcionales directas. El grado medio de conectividad fue de 2, lo que indica una interconectividad moderada entre los nodos, con proteínas centrales como *APP* y *APOE* que presentaban un mayor número de conexiones y actuaban como nodos principales de la red. El coeficiente medio de agrupamiento local (0.535) indica una arquitectura coherente en la que varios nodos comparten conexiones y establecen subredes funcionales, lo que refleja actividades moleculares interrelacionadas. Asimismo, la observación de 15 interacciones, frente a las 4 aristas esperadas, demuestra un grado de conectividad superior al que cabría esperar por azar. El valor de enriquecimiento de IPP ($p = 5.37 \times 10^{-6}$) respalda esta evidencia, indicando un enriquecimiento estadísticamente significativo de las interacciones y sugiriendo que las proteínas examinadas participan conjuntamente en vías biológicas fundamentales relacionadas con el metabolismo amiloide, la regulación sináptica y los procesos neurodegenerativos característicos de la EA.

Discusión

Los resultados del presente análisis bioinformático apuntan a que múltiples genes pueden actuar como factores protectores frente a la EA y influyen en procesos fundamentales tales como el metabolismo lipídico, la plasticidad sináptica, la neuroinflamación y la supervivencia neuronal. Mediante métodos computacionales se identificaron vías metabólicas y de señalización relevantes que vinculan estos genes con los mecanismos de la enfermedad y de protección, lo que puede contribuir al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el manejo de la EA.

El análisis de enriquecimiento reveló que únicamente la vía del metabolismo del colesterol mostró una significación estadística sólida tras la corrección por comparaciones múltiples, lo cual refuerza su papel en la regulación lipídica cerebral y en los mecanismos neuroprotectores. Las demás vías, aunque biológicamente plausibles, deben considerarse hipótesis exploratorias que requieren validación en modelos experimentales y cohortes de mayor tamaño.

Los resultados de la validación cruzada mediante DAVID y Reactome amplían y refuerzan los hallazgos preliminares obtenidos con ShinyGO. El enriquecimiento observado en la membrana plasmática y los exosomas extracelulares indica que los genes analizados desempeñan un papel activo en la regulación del transporte de lípidos y proteínas, procesos esenciales para la homeostasis neuronal y la prevención de la acumulación de β -amiloide.

Este hallazgo concuerda con estudios recientes que destacan la función de las vesículas extracelulares en la eliminación de agregados proteicos y la modulación de la neuroinflamación. La asociación con las vesículas sinápticas respalda el concepto de que variantes como *BDNF* y *DLGAP2* influyen tanto en la plasticidad sináptica como en la resiliencia cognitiva, tal como indican estudios recientes sobre factores genéticos protectores frente al desarrollo de la EA¹². Aunque la vía de neurodegeneración en muchas patologías no alcanzó significación estadística tras la corrección por TFD, su identificación constante mediante distintas herramientas (ShinyGO y DAVID) indica una importante relevancia biológica, en consonancia con la literatura que relaciona genes como *APOE* y *ABCA1* con el metabolismo del colesterol y la modulación de la respuesta inflamatoria¹³.

Este análisis presenta limitaciones importantes. La selección de genes a partir de la literatura publicada entre 2017 y 2024 podría haber generado un sesgo de selección al omitir genes menos estudiados. El análisis bioinformático se realizó predominantemente mediante ShinyGO, con apoyo adicional de DAVID y Reactome, sin incluir otras plataformas, lo cual podría limitar la exhaustividad de los resultados. Este análisis es exclusivamente computacional y se basa en una lista restringida de genes; por tanto, son necesarios estudios de validación experimental y posteriores análisis integradores para confirmar y ampliar estos hallazgos. Teniendo en cuenta estas limitaciones, el análisis establece una base sólida para futuras investigaciones que integren validación experimental y metodologías ómicas exhaustivas.

El alelo *APOE* $\epsilon 2$ es la única variante identificada hasta el momento que reduce la probabilidad de desarrollar EA. Un estudio en pacientes homocigotos para *APOE* $\epsilon 2$ mostró una menor acumulación de placas seniles y una mejor capacidad cognitiva en comparación con otros genotipos, a pesar de la edad avanzada¹⁴.

Asimismo, el transportador *ABCA1* aumenta la lipídación de *APOE*, lo cual favorece la eliminación de

β -amiloide. Lafranco et al. (2020) demostraron que la activación de *ABCA1* mediante agonistas nucleares redujo de forma considerable el depósito de amiloide y la neuroinflamación en modelos animales¹⁵.

El *BDNF* (factor neurotrófico derivado del cerebro) regula la modulación sináptica y el envejecimiento neuronal, y desempeña un papel esencial en la plasticidad sináptica y la memoria. Los polimorfismos del *BDNF* se correlacionan con una reducción del volumen del hipocampo y un mayor riesgo de EA¹⁶. Las intervenciones basadas en ejercicio aeróbico se han asociado con un aumento de las concentraciones sanguíneas del *BDNF* y con mejoras cognitivas en personas mayores con deterioro leve.

Asimismo, nuestro análisis bioinformático ha identificado *REST*, un represor transcripcional que modula genes relacionados con el estrés oxidativo y la muerte celular, como un factor neuroprotector durante el envejecimiento. Lu et al. (2014) demostraron que *REST* está ausente en el cerebro de personas con EA, mientras que se encuentra presente en adultos con función cognitiva conservada. Lam et al. (2023) señalaron que *REST* regula genes relacionados con la autofagia y la supervivencia neuronal en modelos humanos *in vitro*¹⁷.

La proteína α -Klotho (KL) modula tanto la longevidad cerebral como la resistencia a la neurodegeneración y es un marcador de longevidad y neuroprotección. Chen et al. (2023) observaron que los individuos portadores del haplotipo KL-VS presentaban concentraciones más bajas de tau y amiloide en el líquido cefalorraquídeo y una mejor memoria episódica, incluso en presencia de alelos *APOE* $\epsilon 4$ ¹⁸. Este hallazgo respalda el concepto de que las modificaciones genéticas beneficiosas podrían atenuar factores de alto riesgo.

El gen *PLCG2* ha sido reconocido recientemente por su doble función en la modulación de la microglía mediante la inmunorregulación y la homeostasis neuronal. El polimorfismo p.P522R se asocia con una menor inflamación y una mejor regulación del depósito de $A\beta$ ¹⁹. Asimismo, *TMEM106B*, que interviene en el tráfico lisosomal y la homeostasis proteica, parece atenuar el daño sináptico y la acumulación de tau, como muestran estudios realizados en modelos animales de EA y degeneración lobar frontotemporal²⁰.

El análisis de la red de IPP realizado mediante STRING indica que *APP* actúa como un nodo central y establece conexiones significativas con *APOE*, *SORL1*, *PICALM* y *BDNF*, lo que confirma su papel fundamental en el metabolismo amiloide, el tráfico vesicular y la plasticidad neuronal. Este resultado concuerda con

estudios previos que destacan a *APP* como regulador esencial tanto en el desarrollo de placas amiloides como en los mecanismos que contribuyen a la disfunción sináptica y la neurodegeneración.

El enriquecimiento estadísticamente significativo de la red ($p = 5.37 \times 10^{-6}$) y el coeficiente de agrupamiento local (0.535) indican una notable cohesión funcional, lo que sugiere que las proteínas analizadas actúan dentro de redes interconectadas que regulan procesos relacionados con la homeostasis neuronal, la respuesta inflamatoria y el metabolismo lipídico. Estas conexiones ponen de manifiesto la complejidad de las vías biológicas relacionadas con la enfermedad y sugieren que las alteraciones en estos nodos podrían exacerbar las cascadas destructivas de la EA. Asimismo, se identificaron distintas subredes modulares con funciones definidas: proteínas como *APOE*, *ABCA1* y *SORL1*, relacionadas con el metabolismo lipídico; *CASP7*, vinculada al control de la apoptosis; y moléculas como *REST*, *TREM2* y *MS4A1*, relevantes para los mecanismos neuroprotectores e inflamatorios. Este método de análisis de redes no solo corrobora información previamente documentada, sino que también abre nuevas vías para investigar nodos periféricos, como *KL* y *TMEM106B*, cuyas funciones en la regulación sináptica y la resiliencia neuronal requieren estudios experimentales adicionales.

El análisis de la red de IPP realizado mediante STRING indica que la *APP* actúa como un nodo central, estableciendo conexiones significativas con *APOE*, *SORL1*, *PICALM* y *BDNF*, lo cual confirma su papel fundamental en el metabolismo amiloide, el tráfico vesicular y la plasticidad neuronal. Este resultado concuerda con estudios previos que destacan a *APP* como regulador esencial tanto en el desarrollo de placas amiloides como en los mecanismos que contribuyen a la disfunción sináptica y la neurodegeneración.

Tanto el enriquecimiento estadísticamente significativo de la red ($p = 5.37 \times 10^{-6}$) como el coeficiente de agrupamiento local (0.535) indican una notable cohesión funcional, lo que sugiere que las proteínas analizadas actúan dentro de redes interconectadas que regulan procesos relacionados con la homeostasis neuronal, la respuesta inflamatoria y el metabolismo lipídico. Estas conexiones ponen de manifiesto la complejidad de las vías biológicas relacionadas con la enfermedad y sugieren que las alteraciones en estos nodos podrían exacerbar las cascadas destructivas de la EA. Asimismo, se identificaron distintas subredes modulares con funciones definidas: proteínas como *APOE*, *ABCA1* y *SORL1*, relacionadas con el

metabolismo lipídico; *CASP7*, vinculada al control de la apoptosis; y moléculas como *REST*, *TREM2* y *MS4A1*, relevantes para los mecanismos neuroprotectores e inflamatorios. Este método de análisis de redes no solo corrobora información previamente documentada, sino que también abre nuevas vías para investigar nodos periféricos, como *KL* y *TMEM106B*, cuyas funciones en la regulación sináptica y la resiliencia neuronal requieren estudios experimentales adicionales.

Conclusiones

El presente análisis bioinformático identificó un grupo de genes que podrían conferir efectos protectores frente a la EA, aportando evidencia funcional sobre su participación en vías biológicas fundamentales, como el metabolismo del colesterol, la plasticidad sináptica, la neurogénesis, la señalización inflamatoria y la regulación de la longevidad celular. Entre estos genes se encuentran *APOE* $\epsilon 2$, *KL*, *ABCA1*, *PLCG2* y *REST*, que actúan como reguladores esenciales de mecanismos capaces de mitigar la etiología de la EA mediante la reducción de la acumulación de β -amiloide, el mantenimiento de la integridad neuronal y la modulación de la respuesta inmunitaria en el sistema nervioso central. Los resultados subrayan la necesidad de evaluar no solo los genes de riesgo, sino también aquellos que confieren resiliencia o resistencia biológica frente al deterioro cognitivo. Este abordaje ofrece una comprensión integral de la heterogeneidad clínica de la EA y abre nuevas posibilidades para el desarrollo de estrategias terapéuticas centradas en la manipulación génica y la medicina de precisión. Futuras investigaciones científicas y clínicas deberán confirmar la relevancia funcional de estos genes en modelos biológicos y cohortes humanas que establezcan su utilidad como biomarcadores pronósticos o dianas terapéuticas neuroprotectoras.

En líneas generales, estos datos subrayan el papel fundamental del metabolismo lipídico, especialmente el del colesterol, en la neuroprotección frente a la EA. El carácter exploratorio de este análisis bioinformático y la modesta significación estadística de las vías identificadas ponen de manifiesto la necesidad de realizar estudios adicionales con validación cruzada y modelos biológicos para reforzar estas asociaciones.

Agradecimientos

Expresamos nuestro más sincero agradecimiento a la Dra. Alma Marlene Guadrón Llanos, coordinadora del

Doctorado en Biomedicina Molecular, por su invaluable labor en la formación de los estudiantes. Su compromiso, orientación académica y dedicación han sido fundamentales para el desarrollo profesional y científico de quienes formamos parte de este programa.

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron por igual a la conceptualización del estudio, la recopilación de datos, el análisis formal, la investigación y el desarrollo metodológico. También participaron activamente en la supervisión, la validación de los resultados, la visualización de los datos y la redacción del manuscrito, incluida la preparación del borrador original, su revisión crítica y la edición final.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna subvención específica de organismos de los sectores público, comercial o con fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Este estudio no incluye datos personales de pacientes, historias clínicas ni muestras biológicas y no requiere aprobación ética. Las guías SAGER no son aplicables.

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 del contenido de este manuscrito.

Referencias

- Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chetelat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397:1577-90.
- Twarowski B, Herbet M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease-pathomechanism, diagnosis and treatment: a review. *Int J Mol Sci*. 2023;24:6518.
- Koffie RM, Hashimoto T, Tai HC, Kay KR, Serrano-Pozo A, Joyner D, et al. Apolipoprotein E4 effects in Alzheimer's disease are mediated by synaptotoxic oligomeric amyloid- β . *Brain*. 2012;135:2155-68.

- Narasimhan S, Holtzman DM, Apostolova LG, Cruchaga C, Masters CL, Hardy J, et al. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease trajectories and the next-generation clinical care pathway. *Nat Neurosci*. 2024;27:1236-52.
- Zhao N, Liu CC, Van Ingelgom AJ, Martens YA, Linares C, Knight JA, et al. Apolipoprotein E4 impairs neuronal insulin signaling by trapping insulin receptor in the endosomes. *Neuron*. 2017;96:115-29.e5.
- Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16:358-72.
- Huang W, Huang J, Huang N, Luo Y. The role of TREM2 in Alzheimer's disease: from the perspective of tau. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1280257.
- Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, Matcovitch-Natan O, Dvir-Szternfeld R, Ulland TK, et al. A unique microglia type associated with restricting development of Alzheimer's disease. *Cell*. 2017;169:1276-90.e17.
- Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2021;20:68-80.
- Arenaza-Urquijo EM, Vemuri P. Resistance vs resilience to Alzheimer disease: clarifying terminology for preclinical studies. *Neurology*. 2018;90:695-703.
- Nathan C, Calingasan N, Nezezon J, Ding A, Lucia MS, La Perle K, et al. Protection from Alzheimer's-like disease in the mouse by genetic ablation of inducible nitric oxide synthase. *J Exp Med*. 2005;202:1163-9.
- Maloney JA, Bainbridge T, Gustafson A, Zhang S, Kyauk R, Steiner P, et al. Molecular mechanisms of Alzheimer disease protection by the A673T allele of amyloid precursor protein. *J Biol Chem*. 2014;289:30990-1000.
- Aron L, Yankner BA. A neurodegeneration checkpoint mediated by REST protects against the onset of Alzheimer's disease. *Nat Commun*. 2023;14:7030.
- Pajarillo E, Rizzor A, Lee J, Aschner M, Lee E. Dopaminergic REST/NRSF is protective against manganese-induced neurotoxicity in mice. *J Biol Chem*. 2024;300:105.
- Lanfranco M, Rebeck GW. ApoE lipidation as a therapeutic target in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6336.
- Reiman EM, Chen K, Liu X, Bandt D, Yu M, Lee W, et al. Exceptionally low likelihood of Alzheimer's dementia in APOE2 homozygotes from a 5,000-person neuropathological study. *Nat Commun*. 2020;11:667.
- Lam XJ, Maniam S, Cheah PS, Ling KH. REST in the road map of brain development. *Cell Mol Neurobiol*. 2023;43(7):3417-3433.
- Chen XR, Shao Y, Sadowski MJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Interaction between KLOTHO-VS heterozygosity and APOE .4 allele predicts rate of cognitive decline in late-onset Alzheimer's disease. *Genes*. 2023;14(4):917.
- Keoni CL, Brown TL. Inhibition of apoptosis and efficacy of pan caspase inhibitor, Q-VD-OPh, in models of human disease. *J Cell Death*. 2015;8:1-7.
- Zhang X, Yu J, Pan C, Fan Y, Liu Q, Wang Y, et al. A rare missense variant in CASP7 is associated with familial late-onset Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2019;15:441-52.
- Moulton MJ, Barish S, Ralvenius WT, Chang S, Li X, Wang C, et al. Neuronal ROS-induced glial lipid droplet formation is altered by loss of Alzheimer's disease-associated genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118:e2112095118.
- Chen L, Zhao ZW, Zeng PH, Zhou YJ, Yin WJ. Molecular mechanisms for ABCA1-mediated cholesterol efflux. *Cell Cycle*. 2022;21:1121-39.
- Mishra S, Wang F, Ding J, Zhang S, Xu W, Deng Y, et al. The Alzheimer's gene SORL1 is a regulator of endosomal traffic and recycling in human neurons. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79:162.
- Lee H, Kim J, Kim H, Kim J, Kim J, et al. Cell-type-specific regulation of APOE and CLU levels in human neurons by the Alzheimer's disease risk gene SORL1. *Cell Rep*. 2023;42:112994.
- Singh V, Menard MA, Serrano GE, Beach TG, Zhao HT, Riley-DiPaolo A, et al. Cellular and subcellular localization of Rab10 and phospho-T73 Rab10 in the mouse and human brain. *Acta Neuropathol Commun*. 2023;11:201.
- Parikh I, Fardo DW, Estus S. Genetics of PICALM expression and Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2014;9:e91242.
- Liu YB, Wang XJ, Tan L, Tan CC, Xu W. PICALM variation moderates the relationships of APOE ϵ 4 with Alzheimer's disease cerebrospinal biomarkers and memory function among non-demented population. *J Alzheimers Dis*. 2023;96:1651-61.
- Quellette AR, Neuner SM, Dumitrescu L, Anderson LC, Gatti DM, Mahoney ER, et al. Cross-species analyses identify Dlgap2 as a regulator of age-related cognitive decline and Alzheimer's dementia. *Cell Rep*. 2020;32:108091.
- Li J, Cai T, Jiang Y, Chen H, He J, Zhang H, et al. Spatiotemporal profile of postsynaptic interactomes integrates components of complex brain disorders. *Nat Neurosci*. 2017;20:1150-61.
- Gliwńska A, Wlaziński P, Nowak G, Ziemia A, Wójcik M, Ptak-Belowska A, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in diagnosis and treatment of epilepsy, depression, schizophrenia, anorexia nervosa and Alzheimer's disease as highly drug-resistant diseases: a narrative review. *Brain Sci*. 2023;13:163.

31. Zhao M, Chen H, Liu X, Zhang Y, Wang Y, Wang Y, et al. *BDNF* Val-66Met polymorphism, life stress and depression: a meta-analysis of gene-environment interaction. *J Affect Disord.* 2018;227:226-35.
32. Visser PJ, Reus LM, Gobom J, Jansen I, Dicks E, Van Der Lee SJ, et al. Cerebrospinal fluid tau levels are associated with abnormal neuronal plasticity markers in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2021;17:27.
33. Lu T, Aron L, Zullo J, Pan Y, Kim H, Chen Y, et al. *REST* and stress resistance in ageing and Alzheimer's disease. *Nature.* 2014;507:448-54.
34. Tsai AP, Lin PB, Dong C, Moutinho M, Casali BT, Liu Y, et al. *PLCG2* is associated with the inflammatory response and is induced by amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Genome Med.* 2022;14:17.
35. Tsai AP, Lin PB, Dong C, Moutinho M, Casali BT, Liu Y, et al. Genetic variants of phospholipase C- γ 2 alter the phenotype and function of microglia and confer differential risk for Alzheimer's disease. *Immunity.* 2023;56:2121-35.e8.
36. Wang SY, Gong PY, Yan E, Zhang YD, Jiang T. The role of *TREML2* in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2020;76:799-806.
37. Tesi N, Van Der Lee SJ, Hulsman M, Van Schoor NM, Huisman M, Pijnenburg YA, et al. Cognitively healthy centenarians are genetically protected against Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2024;20:3864-75.
38. Edwards GA 3rd, Wood CA, He Y, Nguyen Q, Kim PJ, Gomez-Gutierrez R, et al. *TMEM106B* coding variant is protective and deletion detrimental in a mouse model of tauopathy. *Acta Neuropathol.* 2024;147:1-21.
39. Reiman EM, Arboleda-Velasquez JF, Quiroz YT, Huentelman MJ, Beach TG, Caselli R, et al. Exceptionally low likelihood of Alzheimer's dementia in *APOE2* homozygotes from a 5,000-person neuropathological study. *Nat Commun.* 2020;11:667.
40. Lanfranco MF, Ng CA, Rebeck GW. ApoE lipidation as a therapeutic target in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21:6336.
41. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waskow M, Steliga A, Moryś J. *BDNF*: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *Cell Mol Neurobiol.* -2018;38:579-93.
42. Lam XJ, Maniam S, Cheah PS, Ling KH. *REST* in the road map of brain development. *Cell Mol Neurobiol.* 2023;43:3417-33.
43. Chen XR, Shao Y, Sadowski MJ, On Behalf of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Interaction between *KLOTHO*-VS heterozygosity and *APOE* ϵ 4 allele predicts rate of cognitive decline in late-onset Alzheimer's disease. *Genes (Basel).* 2023;14:917.
44. Kleineidam L, Chouraki V, Próchnicki T, Van Der Lee SJ, Madrid-Márquez L, Wagner-Thelen H, et al. *PLCG2* protective variant p.P522R modulates tau pathology and disease progression in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neuropathol.* 2020;139:1025-44.
45. Feng T, Du H, Hu F. Loss of *TMEM106B* Exacerbates Tau Pathology and Neurodegeneration in PS19 Mice. *bioRxiv [Preprint];* 2023.

Deterioro cognitivo leve y demencia en la enfermedad de Parkinson de inicio temprano: un estudio comparativo según la duración de la enfermedad

Mild cognitive impairment and dementia in early-onset Parkinson's disease: a comparative study across disease duration

Ana N. Seubert-Ravelo¹, Ma. Guillermina Yáñez-Téllez^{1*}, Gabriel A. Neri-Nani²,
Alejandra Calderón-Vallejo², Julieta Moreno-Villagómez¹ y Mayaro Ortega-Luyando¹

¹Residencia en Neuropsicología Clínica, Unidad de Investigación Interdisciplinaria en Ciencias de la Salud y Educación, Facultad de Estudios Superiores de Iztacala, UNAM, Tlalnepantla, Edo. de México; ²Servicio de Neurología, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México. México

Resumen

Antecedentes: Pocos estudios han analizado la frecuencia de deterioro cognitivo leve (DCL) y demencia asociados a la enfermedad de Parkinson (EP) y su relación con la duración de la enfermedad en la EP de inicio temprano (EPIT). **Objetivo:** Describir y comparar la frecuencia de DCL y demencia en pacientes con EPIT que presentan corta, media y larga evolución de la enfermedad. **Método:** Se analizaron datos de 168 individuos con EPIT, clasificados según la duración de la enfermedad: corta (1-8 años, n = 44), media (9-16 años, n = 88) y larga (> 16 años, n = 36). La duración de la enfermedad se definió como el número de años entre el primer síntoma motor cardinal de EP (autorreportado y descrito en el expediente clínico) y el momento de la evaluación. Los pacientes se clasificaron con cognición normal, DCL, demencia y deterioro cognitivo + depresión grave. El rendimiento cognitivo en las pruebas y la frecuencia de los estados cognitivos se compararon entre los grupos. **Resultados:** No hubo diferencias significativas entre los grupos en el rendimiento cognitivo, excepto en la prueba de dibujo del reloj. Tampoco hubo diferencias en los distintos estados cognitivos. **Conclusiones:** En los pacientes con EPIT, no hubo diferencias en el rendimiento cognitivo ni en la frecuencia de DCL entre los grupos según la duración de la enfermedad. Estos hallazgos podrían indicar que el DCL se mantiene estable y que la demencia es infrecuente en pacientes menores de 70 años a pesar de una larga evolución de la enfermedad; no obstante, se deberán llevar a cabo estudios longitudinales para confirmar el hallazgo.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson. Deterioro cognitivo leve. Demencia. Cognición. Pruebas neuropsicológicas. Enfermedades del sistema nervioso.

Abstract

Background: Few studies have analyzed the frequency of Parkinson's disease (PD) associated mild cognitive impairment (PD-MCI) or dementia (PD-D), and its association with disease duration in the specific population of early-onset PD (EOPD).

*Correspondencia:

Ma. Guillermina Yáñez-Téllez
E-mail: mgyt@unam.mx

Fecha de recepción: 11-06-2025
Fecha de aceptación: 04-09-2025
DOI: 10.24875/ANC.M25000044

Disponible en línea: 05-10-2026
Arch Neurocién (Mex). 2026;31(3):114-123
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/>).

Objectives: To describe and compare the frequency of PD-MCI and PD-D in patients with EOPD with short-, mid-, and long-disease duration. **Methods:** Data from 168 individuals with EOPD who were categorized as having short (1-8 years, $n = 44$), mid (9-16 years, $n = 88$), and long disease durations (> 16 years, $n = 36$) were examined. Disease duration was defined as years from the onset of the first cardinal PD motor symptoms (self-reported and described in the clinical record) to the time of assessment. Patients in each disease duration group were classified according to whether they had normal cognition, PD-MCI, PD-D, and with cognitive impairment + severe depression. Cognitive performance on all tests and the frequency of cognitive statuses were compared between groups. **Results:** With the exception of the clock drawing test, no significant between-group differences were found in cognitive performance. There were no differences between the groups in terms of the frequency of normal cognition, PD-MCI, or PD-D. **Conclusions:** In our sample of patients with EOPD, no differences in cognitive performance or frequency of PD-MCI or PD-D were found between disease duration groups. These findings could indicate that MCI in EOPD remains stable and that PD-D is rare in patients under 70 years despite long disease duration, although further longitudinal studies should be carried out.

Keywords: Parkinson's disease. Mild cognitive impairment. Dementia. Cognition. Neuropsychological tests. Nervous system diseases.

Introducción

La enfermedad de Parkinson de inicio temprano (EPIT) se define como la enfermedad de Parkinson (EP) con inicio de síntomas motores antes de los 50 años y representa entre el 3-7% del total de los casos de EP¹. El deterioro cognitivo ha sido reconocido como un síntoma no motor frecuente de la EP². No obstante, los primeros estudios en el tema solo conceptualizaron las formas mayores de disfunción cognitiva (es decir, demencia) y basaron el diagnóstico en criterios clínicos no específicamente adaptados al perfil cognitivo de la EP³; en este sentido, las formas leves de deterioro cognitivo podían pasar desapercibidas. Estos conceptos influyeron en los primeros estudios de las décadas de 1980, 1990 y principios de los 2000 que describieron las características cognitivas de la EPIT, concluyendo que esta no estaba asociada con deterioro cognitivo (mayor)⁴⁻⁶. Los informes que abordan el perfil cognitivo específico de la EPIT son escasos y con resultados heterogéneos. Por ejemplo, Caccappolo et al.⁷ informaron que la muestra de EPIT evaluada, independientemente del estado de mutación genética (específicamente si los participantes presentaban una mutación en parkin o no), mostraba una función cognitiva normal. En contraste, un estudio previo de Hietanen y Teräväinen⁸ halló que los pacientes con EPIT obtenían puntuaciones más bajas que un grupo control emparejado por edad en tareas que implicaban habilidades visuoespaciales, atención visual y memoria.

En las últimas décadas, una extensa investigación ha identificado los diferentes tipos de disfunción cognitiva asociados a la EP. En 2007 se publicaron criterios específicos para el diagnóstico de la demencia

asociada a la EP (D-EP)⁹, seguidos en 2012 por los criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve asociado a la EP (DCL-EP)¹⁰, reportando prevalencias del 30 y 19-38%, respectivamente. Más recientemente, se ha descrito una frecuencia similar del DCL-EP en la EPIT¹¹. El DCL-EP se refiere a un grado de deterioro cognitivo que no es normal para la edad, pero en el que las actividades funcionales se mantienen esencialmente normales. También se asocia a un mayor riesgo de desarrollar demencia¹². Un estudio halló que el 27% de los pacientes con DCL-EP, en el momento del diagnóstico de EP, desarrolló D-EP frente al 1% de los pacientes sin DCL en un seguimiento de 3 años¹³. De manera similar, otro estudio encontró que el 62% de los pacientes inicialmente clasificados con DCL-EP desarrolló demencia en 4 años¹⁴. Se debe mencionar que hay pocos estudios que traten específicamente el DCL-EP en la EPIT y, hasta donde sabemos, no existen estudios que hayan analizado la progresión del DCL-EP a D-EP ni las variables asociadas con los diferentes grados de deterioro cognitivo en esta población.

Los factores más estrechamente ligados al DCL-EP en la población general con EP son la edad avanzada, la duración de la enfermedad y la gravedad de los síntomas motores¹². Se ha reportado una prevalencia acumulada superior al 80% de D-EP tras 20 años de evolución de la enfermedad¹⁵, con un aumento de la prevalencia también relacionado con la edad y la duración de la enfermedad¹⁶. Por ejemplo, Aarsland et al.¹⁷ informaron una asociación entre la edad basal y el riesgo de desarrollar D-EP, a pesar de no encontrar efecto de la edad al inicio de los síntomas. De manera similar, Williams-Gray et al.¹⁸ encontraron que la edad era un predictor de demencia posterior. También informaron que la incidencia de demencia aumentaba con

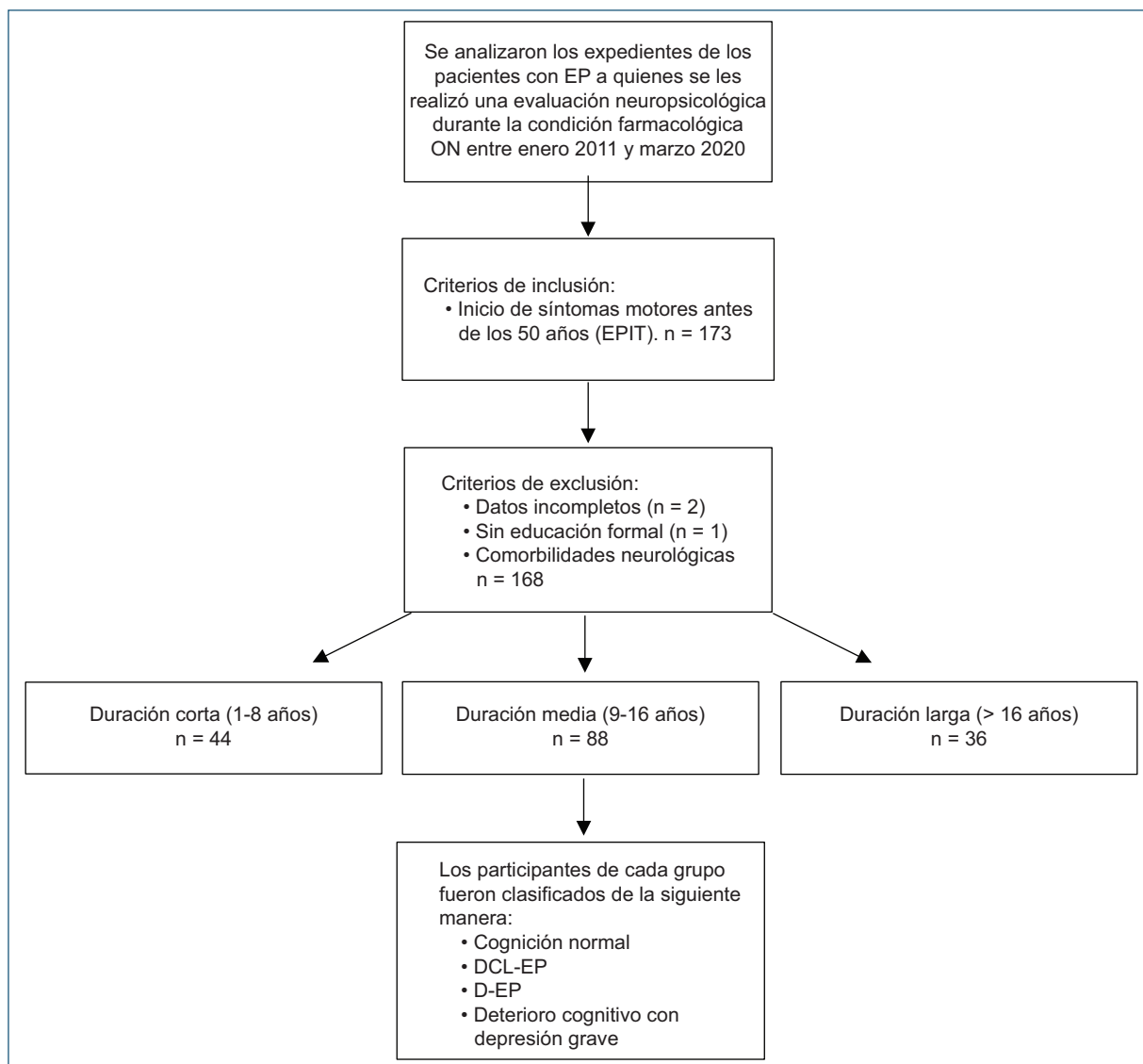


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de participantes.

la duración de la enfermedad en una cohorte con seguimiento de 10 años.

Hasta donde sabemos, pocos estudios han analizado la frecuencia del DCL-EP y su asociación con la duración de la enfermedad y la edad en la población específica de individuos con EPIT. En este sentido, el objetivo de este estudio fue examinar la frecuencia del DCL-EP y D-EP en pacientes con EPIT y con duraciones de enfermedad a corto, medio o largo plazo. Con base en la literatura revisada, planteamos la hipótesis de que la frecuencia del DCL-EP y posiblemente de D-EP aumentaría con la duración de la enfermedad.

Materiales y métodos

Este estudio se llevó a cabo de conformidad con las directrices de la declaración STROBE para la presentación de estudios observacionales.

Participantes

El presente informe es un estudio retrospectivo que analizó datos existentes de 168 pacientes con EPIT evaluados entre enero de 2011 y marzo de 2020 en la clínica de trastornos del movimiento del Hospital

de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, un centro público nacional de referencia para EP en la Ciudad de México. De acuerdo con el consenso reciente, nos referimos a EPIT como aquellos casos con inicio de síntomas motores antes de los 50 años¹.

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación y Ética del hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI. Los datos incluidos en este manuscrito se obtuvieron en cumplimiento de las normativas del Centro Médico Nacional Siglo XXI, registro n.º R-2021-3601-051. La investigación se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado para formar parte del estudio y para la publicación de los datos.

El diagnóstico de EP se estableció de acuerdo con los criterios del UK Brain Bank¹⁹. Los criterios de exclusión incluyeron enfermedades neurológicas comórbidas, déficits visuales o auditivos significativos no corregidos y bajo nivel educativo (< 6 años). También se excluyeron pacientes con registros o evaluaciones incompletas. La [figura 1](#) muestra el flujo de selección de los participantes. Todas las evaluaciones clínicas y neuropsicológicas se realizaron durante la condición farmacológica ON.

Evaluación motora

La evaluación clínica fue realizada por un especialista en trastornos del movimiento e incluyó la subescala motora de la Unified PD Rating Scale III²⁰ y la clasificación de Hoehn y Yahr²¹. La duración de la enfermedad se calculó como los años desde el inicio de los síntomas motores cardinales. Las dosis diarias equivalentes de levodopa se calcularon de acuerdo con la fórmula estándar²².

Evaluación neuropsicológica

Todas las evaluaciones neuropsicológicas se completaron en una o dos sesiones consecutivas. Los pacientes realizaron una batería de pruebas neuropsicológicas para evaluar los siguientes dominios: atención/memoria de trabajo, memoria, lenguaje, funciones visuoespaciales y función ejecutiva, según lo sugerido por la International Movement Disorder Society¹⁰. Todas las pruebas neuropsicológicas incluyeron datos normativos corregidos por edad y nivel educativo, excepto la prueba del dibujo del reloj, para la cual se utilizaron los criterios de corrección y puntos de corte

Tabla 1. Instrumentos de evaluación neuropsicológica utilizados para evaluar la cognición en la muestra de enfermedad de Parkinson de inicio temprano

Dominio	Subprueba
Atención/memoria de trabajo	Dígitos en orden inverso ^a
	Dígitos en orden directo ^a
	Prueba Stroop color-palabra, condición de interferencia ^b
Memoria	Lista de palabras: recuerdo inmediato y diferido ^c
	Prosa: recuerdo inmediato y diferido ^a
Lenguaje	Semejanzas ^a
	Denominación ^a
Función visuoespacial	Copia del reloj ^d
	Diseño con cubos ^a
Función ejecutiva	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i> ^e (Heaton et al., 1997)
	Fluencia por categorías y letras ^c
	Dibujo del reloj ^d

^aPrograma Integrado de Exploración Neuropsicológica Test Barcelona³⁷, normas de estandarización mexicanas por Villa-Rodríguez³⁸.

^bStroop Color Word Tests³⁹, normas de estandarización mexicanas por Rivera et al.⁴⁰.

^cNeuropsi Atención y Memoria⁴¹. Se utilizaron las normas del manual de la prueba.

^dCriterios de corrección de 10 puntos por Cacho et al.²³.

^eWisconsin Card Sorting Test⁴². Se utilizaron las normas del manual de la prueba.

establecidos por Cacho et al.²³. La [tabla 1](#) proporciona información sobre las pruebas y los datos normativos utilizados para evaluar cada dominio. Además, se utilizó el subtest de vocabulario de la Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos III²⁴ como indicador del nivel de inteligencia premórbida. La adaptación española²⁵ del inventario de depresión de Beck (BDI)²⁶ se utilizó para evaluar los síntomas depresivos. Se puede encontrar más información sobre el protocolo de evaluación neuropsicológica en Seubert-Ravelo et al.¹¹.

Clasificación del estado cognitivo, diagnóstico del DCL-EP o D-EP

Los pacientes en cada grupo de duración de la enfermedad fueron clasificados en una de las siguientes cuatro categorías de acuerdo con sus características cognitivas: (1) Cognición normal, pacientes cuyas puntuaciones en todas las pruebas cognitivas se encontraban dentro del rango normal o aquellos que obtuvieron puntuaciones por debajo de -1 desviación estándar (DE) en una o más pruebas pero no cumplían

los criterios diagnósticos de DCL-EP; (2) DCL-EP; (3) D-EP; y (4) deterioro cognitivo + depresión grave, pacientes que cumplían los criterios cognitivos (número y gravedad de las pruebas cognitivas afectadas) y de afectación funcional (sin deterioro significativo) para DCL-EP, pero que no podían recibir un diagnóstico formal debido a la presencia de síntomas depresivos graves que podían haber contribuido al deterioro cognitivo.

El diagnóstico del DCL-EP o D-EP se alcanzó utilizando los criterios de la Movement Disorder Society para DCL-EP¹⁰ y D-EP⁹. En ambos casos, se utilizó un punto de corte de dos DE por debajo de la media o el percentil 10, dependiendo de la información normativa proporcionada por cada prueba, para distinguir entre cognición normal y deteriorada. Considerando los hallazgos de Goldman et al.²⁷ sobre la sensibilidad y especificidad óptimas, se utilizó un punto de corte de dos DE. La información sobre el funcionamiento en la vida diaria, esencial para distinguir entre DCL-EP y D-EP, se obtuvo mediante entrevistas semiestructuradas con los pacientes y un familiar cercano. Para más información sobre el algoritmo diagnóstico, consultar Seubert-Ravelo et al.¹¹. Dado que la depresión mayor es un criterio de exclusión para DCL-EP y D-EP según los criterios diagnósticos de la MDS, los pacientes con síntomas depresivos graves ($BDI \geq 30$) fueron excluidos del análisis posterior utilizado para determinar la frecuencia del DCL-EP y D-EP. El diagnóstico inicial del DCL-EP o D-EP fue realizado por el neuropsicólogo capacitado que llevó a cabo la evaluación. Todos los diagnósticos y asignaciones a los grupos de estado cognitivo fueron posteriormente revisados por otro investigador capacitado, de acuerdo con los criterios mencionados, para los fines de este estudio.

Grupos según duración de la enfermedad

Tanto los síntomas como el avance de la EP se clasifican según múltiples criterios²⁸, y en la actualidad no existe consenso sobre qué punto de corte utilizar al referirse a evolución temprana, corta, media o larga de la enfermedad. Por ejemplo, la evolución corta se ha descrito como < 2 o 3.5 años de evolución, mientras que la EP avanzada se ha descrito con una duración media de la enfermedad de aproximadamente 10 años^{29,30}. No obstante, esta clasificación no se aplica completamente a la EPIT, ya que se ha reportado que los pacientes con inicio de la enfermedad antes de los 50 años presentan un avance más lento en ciertos aspectos de la enfermedad³¹ y pueden sobrevivir con

la enfermedad durante 20-40 años o más. En este sentido, teniendo en cuenta la ausencia de criterios para clasificar la duración de la EPIT y el amplio rango de evolución de la enfermedad entre nuestros pacientes, dividimos nuestra muestra en 3 grupos para los fines de este estudio y análisis de datos: evolución corta (1-8 años), media (9-16 años) y larga (> 16 años).

Análisis estadísticos

Se observaron datos faltantes en algunas pruebas debido a circunstancias aleatorias en una minoría de los casos ($< 10\%$ por variable). Dado que estos casos fueron poco frecuentes, los análisis estadísticos se realizaron mediante eliminación por pares.

Los datos no cumplieron con los supuestos requeridos para estadística paramétrica, incluidas diferencias en el tamaño de los grupos y la falta de distribución normal para la mayoría de las variables, según lo determinado por pruebas de Shapiro-Wilk. En este sentido, se utilizaron pruebas de Kruskal-Wallis para evaluar si el rendimiento en las pruebas dentro de cada dominio cognitivo difería entre los tres grupos de duración de la enfermedad (Tabla 1). Debido a las diferencias significativas de edad entre los grupos, se utilizaron puntuaciones estandarizadas, ajustadas por edad y nivel educativo, para todas las comparaciones, y la significación se definió como $p < 0.05$. Para reducir la probabilidad de errores tipo I derivados de comparaciones múltiples, se aplicó una corrección de Bonferroni ($p < 0.002$). Las comparativas por pares posteriores se realizaron utilizando el procedimiento de Dunn con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples³². Se presentan los valores de p ajustados para las pruebas *post hoc*.

Todos los casos fueron revisados de forma independiente para determinar su estado cognitivo, categorizado como cognición normal, DCL-EP, D-EP o deterioro cognitivo + depresión grave. Se obtuvieron frecuencias para cada categoría de estado cognitivo (corta, media y larga duración). Se utilizó una tabla de contingencia de dos vías para calcular los valores de la prueba de la X^2 .

Resultados

Se incluyó un total de 168 pacientes con EPIT en el estudio: de estos, 44 presentaban enfermedad de corta evolución, 88 de evolución media y 36 de larga evolución. La tabla 2 muestra las características sociodemográficas y clínicas de los grupos. Los grupos fueron homogéneos en cuanto a variables relevantes para el

Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con EPIT según evolución corta, media y larga de la enfermedad

Variable	Grupos de evolución de la EPIT			
	Corta (1-8 años) n = 44	Media (9-16 años) n = 88	Larga (> 16 años) n = 36	Kruskal-Wallis
	Mediana (rango)/%			χ^2 (p)
Edad en la evaluación	48 (27-58)	54 (37-65)	62 (45-72)	45.38 (p < 0.0005)
Educación (años) ^a	13 (4-24)	12 (2-18)	11 (5-22)	2.02 (p = 0.365)
WAIS-III Vocabulario ^b	10 (6-18)	10 (6-15)	9 (6-13)	3.41 (p = 0.181)
Sexo (masculino)	65.9	70.5	72.2	0.431 (p = 0.806)
Edad al inicio de la enfermedad	43 (20-50)	42 (28-50)	39.5 (15-50)	6.41 (p = 0.041)
Duración de la enfermedad (años)	6 (1-8)	12 (9-16)	21 (17-40)	138.92 (p < 0.0005)
LEDD	1075 (0-4200)	1187.5 (500-4350)	1200 (625-1960)	5.07 (p = 0.079)
UPDRS III ^c	26 (12-90)	29 (7-72)	28.5 (14-77)	0.462 (p = 0.794)
Hoehn y Yahr	2 (1-3)	2 (1-4)	2.5 (1-4)	5.43 (p = 0.066)
I	2.6	1.3	0	
II	66.7	49.4	50.0	
III	30.8	43	36.7	
IV	0	6.3	13.3	
BDI	7.5 (0-34)	9 (0-41)	9 (0-35)	0.126 (p = 0.939)

^aLa educación se mide en años de educación formal desde la educación primaria.^bLa inteligencia estimada se basa en la puntuación estandarizada obtenida en el subtest de vocabulario de la Wechsler Adult Intelligence Scale III (media = 10, desviación estándar = 3).^cTodas las puntuaciones de UPDRS III se obtuvieron en estado con medicación (ON).

BDI: inventario de depresión de Beck; LEDD: dosis diaria equivalente de levodopa; UPDRS III: escala unificada de evaluación de la enfermedad de Parkinson.

rendimiento cognitivo, como los años de educación formal, la inteligencia premórbida y la sintomatología depresiva. Como cabía esperar, dada la naturaleza del estudio, se encontraron diferencias en la edad al momento de la evaluación. El análisis *post hoc* reveló diferencias estadísticamente significativas en la edad entre los grupos de evolución corta y media ($p \leq 0.0005$), entre los grupos de evolución corta y larga ($p < 0.0005$), y entre los grupos de evolución media y larga ($p < 0.0005$). También se hallaron diferencias estadísticas en la edad de inicio de la enfermedad. No obstante, el análisis *post hoc* solo reveló diferencias entre los grupos de duración corta y larga ($p = 0.039$).

No se observaron diferencias significativas en el rendimiento cognitivo entre los grupos según la duración de la enfermedad en ninguna de las pruebas dentro de los 5 dominios cognitivos, excepto en la prueba de Stroop (condición de interferencia) y en la prueba del dibujo del reloj (condición de dibujo libre; [Tabla 3](#)). Sin embargo, tras la corrección de Bonferroni ($p < 0.002$),

solo las diferencias observadas en la prueba del dibujo del reloj permanecieron significativas: específicamente entre los grupos de evolución larga y media ($p = 0.002$) y entre los grupos de evolución larga y corta ($p = 0.002$).

Los pacientes de los 3 grupos de evolución de la enfermedad mostraron frecuencias similares de los distintos estados cognitivos, con aproximadamente la mitad de los participantes en cada grupo presentando cognición normal, alrededor del 40% con DCL-EP y, notablemente, ningún participante con D-EP. Un número reducido de casos (un caso en los grupos de evolución corta y media) no pudo recibir un diagnóstico cognitivo formal debido a la presencia de sintomatología depresiva grave ([Fig. 2](#)). El análisis de tabla de contingencia no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la frecuencia de cognición normal, DCL-EP o deterioro cognitivo con depresión grave ($p = 0.994$). Dado que no se identificaron casos de D-EP, no se realizaron comparativas estadísticas de frecuencia.

Tabla 3. Comparativa del rendimiento cognitivo en pruebas neuropsicológicas y frecuencia del DCL entre los grupos de evolución corta, media y larga de la enfermedad

Proceso cognitivo	Corta (1-8 años) n = 44	Media (9-16 años) n = 88	Larga (> 16 años) n = 36	Kruskal-Wallis
Subprueba	Mediana (rango)	Mediana (rango)	Mediana (rango)	χ^2 (p)
Atención/memoria de trabajo				
Retención de dígitos en orden directo	60 (10-90)	80 (9-95)	80 (9-95)	0.161 (0.923)
Retención de dígitos en orden inverso	60 (9-95)	60 (9-95)	60 (9-95)	2.123 (0.346)
Interferencia de Stroop	40 (5-95)	30 (5-95)	40 (5-95)	6.563 (0.038)
Memoria				
Recuerdo libre inmediato de prosa	20 (9-90)	20 (9-95)	25 (9-90)	2.284 (0.319)
Recuerdo con claves inmediato de prosa	30 (9-90)	50 (9-95)	35 (9-90)	1.576 (0.455)
Recuerdo libre diferido de prosa	50 (9-95)	70 (9-95)	55 (9-95)	0.850 (0.654)
Recuerdo con claves diferido de prosa	60 (10-95)	70 (9-95)	60 (9-95)	1.367 (0.505)
Curva de aprendizaje promedio (lista de palabras) ^a	10 (4-14)	70 (9-95)	8 (4-16)	0.427 (0.808)
Recuerdo diferido (lista de palabras) ^a	9 (4-16)	9 (4-15)	9 (3-13)	0.197 (0.906)
Lenguaje				
Semejanzas	40 (9-95)	50 (9-95)	45 (9-90)	0.469 (0.791)
Denominación	95 (10-95)	95 (9-95)	95 (95-95)	1.869 (0.393)
Visoespacial				
Copia de reloj ^b	10 (6-10)	9.5 (5-10)	9.5 (6-10)	2.054 (0.358)
Diseño de cubos	20 (9-95)	30 (9-95)	20 (9-95)	1.185 (0.553)
Ejecutiva				
Fluidez categórica ^a	9 (4-15)	9 (3-16)	9 (1-13)	0.990 (0.610)
Fluidez de letras ^a	8.5 (1-10)	8.5 (1-19)	8 (3-16)	2.876 (0.237)
Dibujo del reloj ^b	38 (1-78)	8.5 (3-10)	7.2 (3-10)	13.822 (0.001*)
Errores perseverativos WCST ^c		42 (20-80)	44.5 (26-71)	5.218 (0.074)

Los participantes con deterioro cognitivo y síntomas depresivos graves fueron excluidos del análisis. DCL: deterioro cognitivo leve. Todas las comparaciones se realizaron utilizando puntuaciones estandarizadas. Si no se indica lo contrario, las puntuaciones medias representan percentiles.

*Diferencias significativas tras la corrección de Bonferroni ($p < 0.002$).

^aLas puntuaciones estandarizadas representan puntuaciones de escala (media = 10, desviación estándar [DE] = 3).

^bLa prueba del dibujo del reloj se puntúa en una escala de 1-10. Las puntuaciones < 7 se consideran indicativas de deterioro cognitivo en la condición de dibujo libre, y las puntuaciones < 9 se consideran indicativas de deterioro cognitivo en la condición de copia.

^cLas puntuaciones estandarizadas representan puntuaciones T (media = 50, DE = 10).

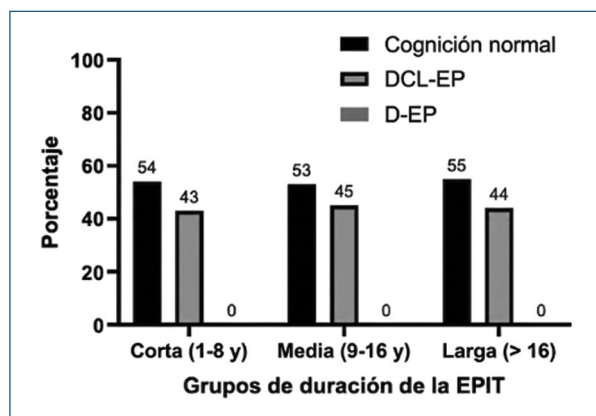


Figura 2. Frecuencia de cognición normal y deterioro cognitivo leve entre los grupos de duración corta, media y larga de la enfermedad.

Los resultados indican que la capacidad cognitiva y la proporción del DCL-EP no varían significativamente entre los grupos según la duración de la enfermedad.

Más específicamente, ni el DCL-EP ni la D-EP se volvieron más frecuentes con el aumento de la duración de la enfermedad en nuestra muestra de EPIT, que incluyó individuos menores de 72 años.

Discusión

Este estudio tuvo como objetivo describir y comparar el rendimiento cognitivo y la frecuencia de diferentes grados de deterioro cognitivo en pacientes con EPIT en distintas fases de la enfermedad (evolución corta, media y larga). Nuestros resultados revelan que no hay diferencias significativas en el rendimiento cognitivo en todas las pruebas pertenecientes a los 5 dominios evaluados (atención/memoria de trabajo, memoria, lenguaje, funciones visuoespaciales y función ejecutiva) entre los tres grupos de duración de la enfermedad, excepto en la prueba del dibujo del reloj, en la que se encontraron diferencias significativas entre el grupo de

larga evolución y los otros 2 grupos. Además, no se encontraron diferencias entre los grupos en la frecuencia de DCL-EP, que estuvo presente en el 43-45% de los participantes en cada grupo. No se identificaron participantes con D-EP. Solo un participante en cada uno de los grupos de evolución corta y media no pudo ser diagnosticado formalmente con DCL-EP debido a la presencia de síntomas depresivos graves.

Nuestro estudio encontró que los grupos con diferentes evoluciones de la enfermedad solo variaban significativamente en su rendimiento en una prueba, la prueba del dibujo del reloj en condición de dibujo libre.

No obstante, se debe mencionar que las puntuaciones medianas de los 3 grupos no son clínicamente significativas; es decir, se encuentran por encima del punto de corte que indica deterioro cognitivo²³. Es importante destacar que la prueba del dibujo del reloj fue la única que no contó con datos normativos corregidos por edad. Aunque los análisis realizados por Cacho et al.²³ no encontraron influencia de la edad en el rendimiento en ninguna de las condiciones de la prueba, otras evidencias sugieren que una mayor edad se asocia a puntuaciones más bajas dentro del rango normal, particularmente en la condición de dibujo libre, que requiere niveles más altos de función ejecutiva³³. En este sentido, es posible que las diferencias significativas entre grupos y las diferencias observables en la proporción de pacientes con puntuaciones por debajo del punto de corte indicativo de alteración del rendimiento estén relacionadas con la falta de normas ajustadas por edad. A pesar de la suposición inicial de que la cognición se mantiene normal en la mayoría de los pacientes con EPIT⁴⁻⁶, nuestro trabajo avala la idea de que los pacientes con EPIT pueden presentar deficiencias cognitivas, con una frecuencia del DCL-EP similar a la reportada en la EP de inicio tardío¹⁰. Específicamente, encontramos que el 43% de los individuos de nuestra muestra con EPIT presentaba DCL-EP en los primeros años de la enfermedad. Este hallazgo es consistente con estudios previos que informan que el 32-41% de los sujetos con EP recientemente diagnosticada presentan deterioro cognitivo. No obstante, en contraste con estudios en otras poblaciones con EP, nuestros resultados sugieren que en la EPIT, la proporción de individuos con deterioro cognitivo es similar entre los diferentes grupos de evolución de la enfermedad, incluso entre aquellos con 16 años o más de evolución.

El aumento de la edad y la evolución de la enfermedad se han asociado a la presencia tanto del DCL-EP como de D-EP^{12,16}. En base a estos hallazgos, podría

esperarse una mayor frecuencia del DCL-EP y D-EP en el grupo con mayor evolución de la enfermedad en nuestro estudio. Contrariamente a esta idea, la capacidad cognitiva y la frecuencia del DCL-EP fueron similares en los 3 grupos de EPIT, y ningún participante presentó D-EP independientemente de la evolución de la enfermedad, incluso tras más de nueve y 16 años. Estos resultados sugieren que la evolución de la enfermedad por sí sola no es un factor relevante en el desarrollo del DCL-EP ni en la conversión a D-EP en la EPIT, como se ha descrito en la EP de inicio tardío³⁴. Otros estudios han sugerido que la edad, más que la evolución de la enfermedad, es un factor de riesgo más importante para el desarrollo de deterioro cognitivo mayor^{6,29}. Aarsland et al.¹⁷ estudiaron una muestra de pacientes con EP con una edad media de inicio de la enfermedad de 73.5 ± 9.3 años y concluyeron que la edad basal, más que la evolución de la enfermedad, era el principal factor asociado con D-EP. Otro estudio realizado en pacientes con EP con una edad mediana de 71.8 años también halló que aquellos en el grupo de mayor edad (mayores de 72 años) tenían un riesgo mucho mayor de desarrollar demencia³⁵. Además, otras patologías relacionadas con la edad (por ejemplo, cambios vasculares, angiopatía amiloide cerebral y enfermedad de Alzheimer) probablemente interactúan con la patología de la EP en la determinación de la velocidad del deterioro cognitivo, lo cual puede explicar por qué las personas mayores con EP presentan un mayor riesgo de demencia asociada a EP³⁶. Se debe mencionar que la edad media/mediana de los participantes en los estudios descritos es más de 10 años superior a la edad mediana de nuestro grupo de larga evolución (nuestro grupo más envejecido en promedio), lo que podría explicar por qué, a pesar de que la mayoría de nuestros participantes tenían más de 12 años de evolución de la enfermedad, no hallamos casos de D-EP. Es decir, es posible que nuestra muestra no haya alcanzado el umbral de edad en el que dicha variable se convierte en un predictor relevante de deterioro cognitivo mayor. La ausencia de casos de D-EP en nuestra muestra es consistente con uno de los primeros trabajos que describen las características cognitivas de pacientes con EPIT, el cual señalaba que la incidencia de demencia es mínima en pacientes con EPIT menores de 65 años⁵.

Estos resultados sugieren que en la EPIT, la incidencia del DCL-EP no se asocia a la evolución de la enfermedad y, en pacientes < 72 años, la edad tampoco parece ser un factor determinante. Aunque el DCL-EP fue frecuente incluso en el grupo de duración corta de la enfermedad, su frecuencia o la presencia de D-EP

no fue mayor en los grupos de mayor evolución, lo cual plantea la cuestión de si el DCL-EP en pacientes menores de 72 años tiene una naturaleza progresiva en la EPIT y si predice la aparición de D-EP a medio plazo, como se ha reportado en la EP de inicio tardío.

Los resultados de nuestro estudio pueden tener varias implicaciones clínicas. En primer lugar, la idea prevalente de que el deterioro cognitivo es inexistente en la EPIT podría comenzar a cambiar hacia el reconocimiento de que el DCL-EP es tan frecuente en la EPIT como en la EP de inicio tardío. Además, es bien conocido que los pacientes con EPIT enfrentan la enfermedad en una etapa de la vida en la que las demandas familiares, laborales y sociales son elevadas, y su capacidad para responder eficazmente a estas demandas puede verse negativamente afectada por la presencia de DCL. Los clínicos deben realizar un esfuerzo activo para evaluar la presencia del DCL-EP y su posible impacto en la vida de los pacientes. En segundo lugar, aunque el DCL-EP parece mantenerse estable durante muchos años en pacientes con EPIT, esto debe considerarse como una oportunidad para implementar estrategias de intervención –como abordajes no farmacológicos– para prevenir o reducir el riesgo de deterioro cognitivo mayor a medida que el paciente envejece.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. Una de ellas es que se trata de una muestra clínica, lo que puede influir en las características de los pacientes evaluados. La principal limitación fue la ausencia de seguimiento longitudinal, lo que impidió determinar cómo evolucionó el estado cognitivo de nuestros pacientes a lo largo del tiempo. Además, no se dispuso de pruebas genéticas en nuestro estudio, lo que impidió analizar posibles factores genéticos asociados a las características cognitivas de nuestra muestra. Finalmente, no existe consenso sobre cómo clasificar a los pacientes con EPIT en duración corta, media o larga de la enfermedad, y los puntos de corte utilizados en otros estudios de EP de inicio tardío no se aplican a nuestra población, lo que limita la comparación de nuestros resultados con otros estudios. No obstante, los puntos de corte utilizados permitieron comparar el estado cognitivo en un amplio rango de evoluciones de la enfermedad.

Conclusiones

Nuestro estudio no halló diferencias significativas en el rendimiento cognitivo ni en la frecuencia del DCL-EP en pacientes con EPIT con evoluciones corta, media y

larga de la enfermedad. Tampoco se observaron casos de D-EP, incluso en el grupo con más de 16 años de evolución. La frecuencia del DCL-EP en la EPIT es similar a la descrita en la EP de inicio tardío y parece mantenerse estable a medida que aumentan los años de evolución de la enfermedad. Se requieren estudios longitudinales adicionales en la población con EPIT para aclarar estos hallazgos; asimismo, el impacto de las formas monogénicas de EPIT y la presencia de polimorfismos comunes asociados a la cognición en la EP deben investigarse longitudinalmente en muestras con EPIT. Además, el establecimiento de un consenso internacional sobre la clasificación de la evolución de la enfermedad en la EPIT beneficiaría la investigación futura.

Contribución de los autores

A.N. Seubert-Ravelo: conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de financiación, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición. M.G. Yáñez-Téllez: conceptualización, adquisición de financiación, metodología, supervisión, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición. G.A. Neri-Nani: conceptualización, metodología, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición. A. Calderón-Vallejo: administración del proyecto, metodología, supervisión, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición. J. Moreno-Villagómez: curación de datos, análisis formal, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición. M. Ortega-Luyando: curación de datos, análisis formal, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.

Financiamiento

Este trabajo fue financiado por la Universidad Nacional Autónoma de México a través del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica - PAPIIT- (IA302224).

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 los pacientes 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

- Mehanna R, Smilowska K, Fleisher J, Post B, Hatano T, Pimentel Piemonte ME, et al. Age cutoff for early-onset Parkinson's disease: recommendations from the international Parkinson and movement disorder society task force on early onset Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2022;9:869-78.
- Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91:795-808.
- Aarsland D, Zaccari J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20:1255-63.
- Lohmann E, Thobois S, Lesage S, Broussolle E, du Montcel ST, Ribeiro MJ, et al. A multidisciplinary study of patients with early-onset PD with and without parkin mutations. *Neurology.* 2009;72:110-6.
- Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1987;2:73-91.
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, Marsden CD, Quinn N. Young-onset Parkinson's disease revisited—clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord.* 1998;13:885-94.
- Caccappolo E, Alcalay RN, Mejia-Santana H, Tang MX, Rakitin B, Rosado L, et al. Neuropsychological profile of Parkin mutation carriers with and without Parkinson disease: the CORE-PD study. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011;17:91-100.
- Hietanen M, Teräväinen H. The effect of age of disease onset on neuropsychological performance in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:244-9.
- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:1689-707; quiz 1837.
- Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: movement disorder society Task Force guidelines. *Mov Disord.* 2012;27:349-56.
- Seubert-Ravelo AN, Yáñez-Téllez MG, Salgado-Ceballos H, Escartín-Pérez RE, Neri-Nani GA, Velázquez-Osuna S. Mild cognitive impairment in patients with early-onset Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2016;42:17-30.
- Litvan I, Aarsland D, Adler C, Goldman J, Kulisevsky J, Mollenhauer B, et al. MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord.* 2011;26:1814-24.
- Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol.* 2013;70:580-6.
- Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord.* 2006;21:1343-9.
- Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008;23:837-44.
- Meireles J, Massano J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: clinical features, diagnosis, and management. *Front Neurol.* 2012;3:88.
- Aarsland D, Kvaloy JT, Andersen K, Larsen JP, Tang MX, Lolk A, et al. The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *J Neurol.* 2007;254:38-45.
- Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:1258-64.
- Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology.* 1992;42:1142-6.
- Fahn S, Elton RL. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. *Recent Developments in Parkinson's Disease.* Florham Park: Macmillan Health Care Information; 1987.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17:427-42.
- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25:2649-53.
- Cacho J, García-García R, Arcaya J, Vicente JL, Lantada N. A proposal for application and scoring of the Clock Drawing Test in Alzheimer's disease. *Rev Neurol.* 1999;28:648-55.
- Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale. 3rd ed. WAIS-III. San Antonio: The Psychological Corporation; 1997.
- Sanz J, Vázquez C. Fiabilidad, validez y datos normativos del inventario para la depresión de Beck. *Psicothema.* 1998;10:303-18.
- Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised beck depression inventory. *J Clin Psychol.* 1984;40:1365-7.
- Goldman JG, Holden S, Bernard B, Ouyang B, Goetz CG, Stebbins GT. Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013;28:1972-9.
- Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:409-15.
- Hu MT, Szewczyk-Królikowski K, Tomlinson P, Nithi K, Rolinski M, Murray C, et al. Predictors of cognitive impairment in an early stage Parkinson's disease cohort. *Mov Disord.* 2014;29:351-9.
- Péron J, Vicente S, Leray E, Drapier S, Drapier D, Cohen R, et al. Are dopaminergic pathways involved in theory of mind? A study in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 2009;47:406-14.
- Wickremaratchi MM, Ben-Shlomo Y, Morris HR. The effect of onset age on the clinical features of Parkinson's disease. *Eur J N.* 2009;16:450-6.
- Dunn OJ. Multiple comparisons using rank sums. *Technometrics.* 1964;6:241-52.
- Hubbard EJ, Santini V, Blankevoort CG, Volkens KM, Barrup MS, Byerly L, et al. Clock drawing performance in cognitively normal elderly. *Arch Clin Neuropsychol.* 2008;23:295-327.
- Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord.* 2004;19:1043-9.
- Levy G, Schupf N, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Mejia H, et al. Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2002;51:722-9.
- Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29:634-50.
- Peña-Casanova J. Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica Test Barcelona. Barcelona: Masson; 1990.
- Villa-Rodríguez MÁ. Perfiles normales para la utilización en México del test Barcelona abreviado. *Arch Neuroci.* 2006;11:49-63.
- Golden CJ. Stroop Test de Colores y Palabras. 3^a ed. Madrid: TEA Ediciones; 2001.
- Rivera D, Perrin PB, Stevens LF, Garza MT, Weil C, Saracho CP, et al. Stroop color-word interference test: normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation.* 2015;37:591-624.
- Ostrosky F, Gómez ME, Matute E, Rosselli M, Ardila A, Pineda D. *Neuropsi Atención y Memoria.* 2^a ed. Ciudad de México: El Manual Moderno; 2012.
- Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. *Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin.* Madrid: TEA Ediciones; 1997.

Secuelas tras SARS-CoV-2 en personal de salud de una institución no COVID en la Ciudad de México

Post SARS-CoV-2 sequelae in healthcare personnel of a non-COVID institution in Mexico City

Jaime Vázquez-Moreno^{id}, Ángela K. Rangel-Tovar^{id} y Leora Velásquez-Pérez^{*id}

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

Resumen

Antecedentes: La COVID-19, es una enfermedad causada por el SARS-CoV-2, virus contagioso de rápida transmisión perteneciente a la familia Coronaviridae. Se transmite de persona a persona por vía aérea. El cuadro clínico varía de leve a severo, pudiendo ocasionar la muerte. En el mundo el 10-20% de las personas que se recuperan del cuadro agudo pueden persistir con síntomas por más tiempo. **Objetivo:** Estimar la prevalencia de secuelas post SARS-CoV-2 en el personal de una Institución de Salud de tercer nivel de atención, después de 5 años del inicio de la pandemia, y describir los tipos de secuelas por sexo y año de aparición de acuerdo con los diferentes episodios de infección. **Método:** Se realizó un estudio transversal basado en encuestas autoaplicadas. La población de estudio fue de 179 participantes. Se evaluaron las secuelas con relación a los diferentes episodios de infección. **Resultados:** Se observó un pico máximo de afectación sanitaria en el personal durante el año 2022 (37%). El 59.2% de la población presentó algún tipo de secuela; la mayoría (95%) presentó alguna secuela posterior al primer episodio de infección. Las secuelas más prevalentes fueron las neurológicas y del estado mental (66.4%), musculoesqueléticas (51.5%) y respiratorias (36.6%), con predominio en el sexo femenino ($p \leq 0.05$). **Conclusión:** Los resultados obtenidos son similares a los reportados en estudios previos. Las secuelas más prevalentes fueron las neurológicas y permanecen a lo largo del periodo de estudio, principalmente en mujeres.

Palabras clave: SARS-Cov-2. COVID-19. Secuelas. Personal de salud. Síntomas postagudos.

Abstract

Background: COVID-19 is a disease caused by SARS-CoV-2, a highly contagious virus belonging to the Coronaviridae family. It is transmitted from person to person through the air. The clinical presentation ranges from mild to severe can be fatal. Worldwide, 10-20% of people who recover from the acute phase may continue to experience symptoms for a longer period. **Objectives:** To estimate the prevalence of post-SARS-CoV-2 sequelae in staff of a tertiary healthcare institution, five years after the beginning of the pandemic, and to describe the types of sequelae by sex and year of onset according to the different infection episodes. **Methods:** A cross-sectional study was conducted based on self-administered surveys. The study population consisted of 179 participants. Sequelae were evaluated in relation to the different infection episodes. **Results:** A peak in health impact on staff was observed during 2022 (37%). 59.2% of the population presented some type of sequelae; the majority (95%) experienced some sequelae after the first episode of infection. The most prevalent sequelae were neurological and state of mind (66.4%), musculoskeletal (51.5%), and respiratory (36.6%), with a predominance in females ($p \leq 0.05$). **Conclusions:** The obtained results are similar to those reported in previous studies. The most prevalent sequelae were neurological and persisted throughout the study period, primarily in women.

Keywords: SARS-CoV-2. COVID-19. Sequelae. Healthcare workers. Post-acute symptoms.

*Correspondencia:

Leora Velásquez-Pérez
E-mail: leoravelasquez@hotmail.com

Fecha de recepción: 25-06-2025
Fecha de aceptación: 20-01-2026
DOI: 10.24875/ANC.25000043

Disponible en línea: 27-05-2026
Arch Neurocién (Mex). 2026;31(3):124-131
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

En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró pandemia a la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, un virus altamente contagioso y de rápida transmisión que pertenece a la familia de los coronavirus. Esta pandemia ha sido considerada una de las peores crisis de salud de la historia¹.

Las personas infectadas pueden transmitir el virus por vía aérea al toser, hablar, estornudar y por contacto directo. El periodo de incubación de la COVID-19 es de hasta 14 días. Las manifestaciones clínicas varían de persona a persona, con síntomas que pueden incluir fiebre, cefalea, adinamia, síntomas digestivos, neurológicos y respiratorios, siendo estos últimos los más característicos de la enfermedad, y que pueden llegar a establecer un síndrome respiratorio agudo grave tipo 2, incrementando el riesgo de muerte. Existen manifestaciones extrapulmonares que afectan diferentes sistemas: cardiovascular, hematológico, renal, neurológico, digestivo, dermatológico y oftalmológico¹. No obstante, hasta un 40% de los casos no muestra síntomas². La mayoría presenta una evolución favorable con tratamiento sintomático³. Sin embargo, el 10-20% de los que se recuperan de la fase aguda persisten con los síntomas tiempo después⁴. En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020, se estima que las secuelas por COVID-19 a 1 año fueron del 15.7%⁵. A pesar de que se han descrito ampliamente las características epidemiológicas y patogénicas, así como las complicaciones de la fase aguda de la enfermedad, hasta la fecha siguen reportándose secuelas tanto a corto como a largo plazo⁶⁻¹¹.

En la Ciudad de México, varias instituciones de salud fueron reconvertidas en hospitales COVID durante la pandemia, para la atención exclusiva de personas con sospecha y diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, el personal laboral de las instituciones que no fueron reconvertidas no estuvo exento del riesgo de contagiarse de COVID-19, ya que muchos de los pacientes que acudían por otras enfermedades resultaban ser portadores del virus.

Por ello, el objetivo de esta investigación es estimar la prevalencia de secuelas tras la infección por SARS-CoV-2 que presentó el personal laboral de una institución de salud de tercer nivel de atención no COVID desde el inicio de la pandemia hasta junio de 2025, así como describir la distribución del tipo de secuelas por sexo y por año de aparición de acuerdo con los diferentes episodios de infección.

Método

Se realizó un estudio transversal basado en encuestas autoaplicadas en formato impreso al personal de salud del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez a los 5 años de haberse presentado el primer caso de COVID-19 en el mundo. Considerando que la población trabajadora de la institución es de 1,500 empleados, y considerando una prevalencia esperada del 15% $\pm$ 10% de variabilidad, con un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80%, se estimó un cálculo muestral de al menos 161 encuestas. Finalmente, se incluyeron 179 encuestas.

Debido a que hubo personal que se mantuvo en resguardo en casa durante la pandemia por ser considerado población de alto riesgo, la encuesta solo se entregó al personal de la institución que presentó al menos un episodio de COVID-19 (véase Material suplementario 1) y que laboró entre enero de 2020 y junio de 2025. Esta selección se realizó mediante un interrogatorio directo a los participantes, pero no se cuenta con el registro de esta actividad.

La información fue anónima y voluntaria. Las variables analizadas fueron las características sociodemográficas, los antecedentes de otros padecimientos, el número de veces que se infectaron, el año de cada infección, el tiempo que duró el padecimiento, los principales signos y síntomas, el tratamiento empleado, los aspectos personales y las áreas de la vida que se vieron afectados por la enfermedad, la presencia de secuelas y el tiempo en el que aparecieron después de la infección, y el tratamiento recibido para las secuelas. También se recolectó información sobre antecedentes de vacunación contra la COVID-19 y presencia de secuelas tras la vacunación.

De acuerdo con anteriores estudios^{1,4,7,10,11}, las secuelas se agruparon en diversas categorías: alteraciones respiratorias, metabólicas, musculoesqueléticas, ginecológicas, digestivas, dermatológicas, cardiovasculares, mentales, neurológicas y genitourinarias. Solo se analizaron aquellos casos que refirieron la presencia de algún tipo de secuela.

La información obtenida se introdujo en una base de datos para su posterior análisis estadístico mediante el programa SPSS v. 26. Se obtuvieron frecuencias simples y medidas de tendencia central y de dispersión. La información se analizó considerando los distintos episodios de infección que presentó el personal laboral de la institución. Se realizó la comparación de proporciones y medias, y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Este trabajo se apega a las guías internacionales STROBE.

Resultados

De las 179 encuestas contestadas, 59 (33%) fueron hombres, 108 (60.4%) mujeres y 12 (6.7%) no registraron su sexo. La media de edad fue de 45 años, con una desviación estándar de 12, una edad mínima de 23 y una máxima de 72 años. El promedio de edad de las mujeres fue de 46 años y el de los hombres fue de 43 años, con una desviación estándar de 11 en ambos grupos.

Al analizar el número de veces que cada participante padeció COVID-19, se observó que 89 (49.7%) solo se infectaron una vez, 65 (36.3%) dos veces, 18 (10.1%) tres veces y 7 (3.9%) cuatro veces. El promedio de infecciones por participante fue de 2, con un mínimo de 1 y un máximo de 2.

Con relación al año en que se infectaron, 66 (36.9%) participantes lo hicieron por primera vez en 2022, 59 (33%) en 2020 y 36 (20.1%) en 2021. Los que presentaron una segunda infección, en su mayoría fueron en el año 2022 con 31 casos (34.4%), seguido de 24 casos (26.7%) en 2021 y en 2023. Aquellos que presentaron una tercera y cuarta infección, en su mayoría fueron en el año 2023. El resto de la distribución de las infecciones por año se presenta en la [figura 1](#).

Los principales síntomas en los diferentes episodios de infección fueron dolor muscular, cefalea y fiebre; no obstante, en el primer episodio predominó el dolor muscular (73.7%), en el segundo la cefalea (67.8%), en el tercero la odinofagia (60%) y en el cuarto el dolor muscular y la cefalea (57.1%). El resto de la distribución de los síntomas aparece en la [tabla 1](#).

En promedio, el primer episodio de infección duró 10 días, con una desviación estándar de 12.27, un mínimo de 2 y un máximo de 120 días. El promedio de días de la segunda, la tercera y la cuarta infecciones fue de 7.91, 9.40 y 6.1, respectivamente. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los días de duración entre los distintos episodios.

Del total de los participantes, 176 (98.3%) recibieron algún tipo de tratamiento para la infección; de ellos, 151 (85.8%) señalaron haber recibido analgésicos, 55 (31.2%) antihistamínicos, 41 (23.3%) antibióticos, 12 (6.8%) oxígeno por puntas nasales, 10 (5.7%) vitamínicos, 9 (5.1%) esteroides, 4 (2.3%) anticoagulantes, 4 (2.3%) antitusivos, 3 (1.7%) requirieron intubación y 1 (0.6%) recibió ivermectina.

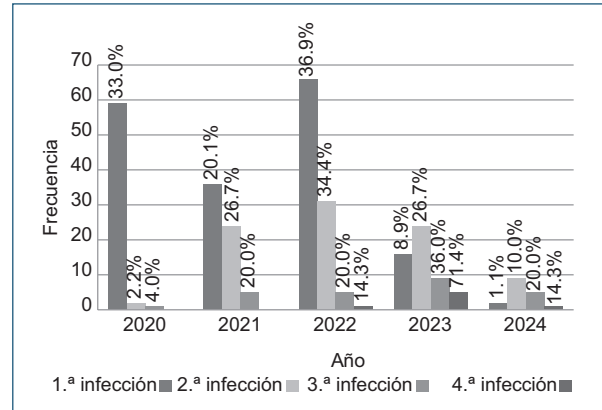


Figura 1. Año de ocurrencia de los diferentes episodios de infección por SARS-CoV2.

De los 179 participantes que presentaron COVID-19, 106 (59.2%) refirieron algún tipo de secuela, pero de los que se infectaron posterior a su primer episodio de infección fueron 101 (56.4%). De 90 participantes que presentaron un segundo episodio, 47 (52.2%) tuvieron secuelas, y de los 7 con un cuarto episodio, 4 (57.1%) tuvieron secuelas. La diferencia en la proporción de secuelas entre los diferentes episodios de infección fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

Los tipos de secuelas más frecuentes después del primer episodio de infección fueron las musculoesqueléticas (51.5%), las respiratorias (36.6%) y las del estado mental (34.7%). Para el resto de los episodios, las secuelas más frecuentes fueron las respiratorias en el 44.7%, el 60% y el 100% para el segundo, el tercero y el cuarto episodio, respectivamente. El resto de las secuelas por episodio se detalla en la [tabla 2](#).

Al comparar las secuelas por sexo, independientemente del episodio de infección, se encontró que la mayor prevalencia fue en el sexo femenino, con un 66.9% frente a un 25.4% en los hombres ($p \leq 0.05$). Al analizar los tipos de secuelas en ambos grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos ([Tabla 3](#)).

De la población con secuelas, 53 (63.8%) tenían el antecedente de alguna comorbilidad, siendo las afecciones más frecuentes obesidad (30.2%), hipertensión arterial (26.4%) y diabetes tipo 2 (20.8%); el resto de la distribución se muestra en la [figura 2](#).

Discusión

Este estudio describe la prevalencia y la distribución de secuelas tras la infección por SARS-CoV-2 en el

Tabla 1. Síntomas por episodio de COVID-19 en trabajadores del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Síntomas	Episodios de infección							
	1.º (n = 179)		2.º (n = 90)		3.º (n = 25)		4.º (n = 7)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Dolor muscular	132	73.7	53	58.9	13	52.0	4	57.1
Cefalea	115	64.2	61	67.8	11	44.0	4	57.1
Fiebre	113	63.1	42	46.7	13	52.0	3	42.9
Escurrimiento nasal	102	57.0	48	53.3	11	44.0	1	14.3
Tos	100	55.9	50	55.6	13	52.0	2	28.6
Odinofagia	99	55.3	53	58.9	15	60.0	2	28.6
Escalofríos	98	54.7	41	45.6	8	32.0	2	28.6
Anosmia	73	40.8	16	17.8	3	12.0	0	0.0
Disgeusia	62	34.6	19	21.1	4	16.0	1	14.3
Ojos rojos o irritados	58	32.4	31	34.4	7	28.0	2	28.6
Ataque al estado general	54	30.2	32	35.6	8	32.0	2	28.6
Dolor torácico	51	28.5	21	23.3	5	20.0	3	42.9
Disnea	38	21.2	11	12.2	2	8.0	1	14.3
Diarrea	35	19.6	8	8.9	2	8.0	1	14.3
Irritabilidad	25	14.0	17	18.9	1	4.0	1	14.3
Taquipnea	20	11.2	4	4.4	1	4.0	2	28.6
Dolor abdominal	16	8.9	10	11.1	0	0.0	0	0.0
Vómitos	9	5.0	2	2.2	0	0.0	0	0.0
Asintomático	4	2.2	1	1.1	2	8.0	1	14.3
Cianosis en piel y mucosas	1	0.6	1	1.1	0	0.0	1	14.3

Tamaños de muestra por episodio: 1er episodio, n = 179; 2do episodio, n = 90; 3er episodio, n = 25; 4to episodio, n = 7.

personal laboral de una institución de salud de tercer nivel de atención no COVID, a 5 años del inicio de la pandemia de COVID-19. La mayor parte de la población estudiada con COVID-19 fueron mujeres (60.4%), lo que quizá guarde relación con el mayor número de mujeres que presentaron COVID-19 dentro de las instituciones de salud en México de acuerdo con el Informe Integral de COVID-19 en México¹². Es posible que esta situación guarde relación con que las mujeres que laboran en las instituciones de salud son mayoría respecto a los hombres, ya que la plantilla del personal de enfermería de sexo femenino sobrepasa a cualquier otro gremio.

La edad promedio fue de 45 años, en la etapa productiva de la vida, tal como era de esperar por ser

trabajadores de salud, quienes durante la pandemia de COVID-19 fueron los grupos que se hicieron presentes.

Con respecto a la presencia de obesidad, hipertensión y diabetes como principal comorbilidad, puede ser el reflejo de las patologías que prevalecen en la población mexicana¹³.

Más del 50% de los participantes se infectaron una sola vez, y el porcentaje de los que presentaron una segunda o más infecciones disminuyó posteriormente. Esto podría deberse a que la vacunación en el personal de salud se aplicó a finales del primer año de iniciada la pandemia. Por otro lado, el hecho de que la mayoría de los infectados corresponda al año 2022 y no al inicio de la pandemia quizá se deba a que los trabajadores y la población en general relajaron las medidas

Tabla 2. Secuelas de COVID-19 en trabajadores del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Secuelas	Episodios de infección							
	1.º (n = 101)		2.º (n = 47)		3.º (n = 10)		4.º (n = 4)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Alteraciones musculoesqueléticas (malestar general, osteoartritis, mialgias, dolor articular, fatiga)	52	51.5	17	36.2	4	40.0	2	50.0
Alteraciones respiratorias (disnea, tos, odinofagia, resfriados repetitivos)	37	36.5	21	44.7	6	60.0	4	100.0
Alteraciones del estado mental (deterioro cognitivo, amnesia, bradipsiquia, inatención, bradilalia, insomnio, ansiedad, depresión, labilidad emocional)	35	34.7	13	27.7	1	10.0	1	25.0
Alteraciones neurológicas (alteraciones sensoriales del olfato y del gusto, cefaleas-migrañas, alteraciones sensitivas como neuropatía o parestesia, vértigo, mareo)	32	31.7	9	19.1	2	20.0	0	0.0
Alteraciones cardiovasculares (taquicardia, arritmia, hipertensión, miocarditis)	7	6.9	2	4.3	0	0.0	0	0.0
Alteraciones ginecológicas (oligomenorrea, dismenorrea)	2	2.0	2	4.3	0	0.0	0	0.0
Alteraciones digestivas (náuseas, vómitos, dolor estomacal)	1	1.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0
Alteraciones dermatológicas (alopecia, dermatitis)	2	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Alteraciones metabólicas (hiperglucemia, alteraciones del peso corporal)	4	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Alteraciones genitourinarias (prostatitis)	0	0.0	1	2.1	0	0.0	0	0.0

Tabla 3. Secuelas tras COVID-19 en trabajadores del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, por sexo

Secuelas	Masculino (n = 27)		Femenino (n = 71)		p
	n	%	n	%	
Alteraciones musculoesqueléticas (malestar general, osteoartritis, mialgias, dolor articular, fatiga)	17	63.0	48	67.6	NS
Alteraciones respiratorias (disnea, tos, odinofagia, resfriados repetitivos)	12	44.4	44	62.0	NS
Alteraciones del estado mental (deterioro cognitivo, amnesia, bradipsiquia, inatención, bradilalia, insomnio, ansiedad, depresión, labilidad emocional)	10	37.0	33	46.5	NS
Alteraciones neurológicas (alteraciones sensoriales del olfato y del gusto, cefaleas, alteraciones sensitivas como neuropatía o parestesia, vértigo, mareo)	10	37.0	29	40.8	NS
Alteraciones cardiovasculares (taquicardia, arritmia, hipertensión, miocarditis)	2	7.4	2	2.8	NS
Alteraciones ginecológicas (oligomenorrea, dismenorrea)	—	—	3	4.2	NS
Alteraciones digestivas (náuseas, vómitos, dolor estomacal)	1	3.7	1	1.4	NS
Alteraciones dermatológicas (alopecia, dermatitis)	—	—	2	2.8	NS
Alteraciones metabólicas (hiperglucemia, alteraciones del peso corporal)	1	3.7	4	5.6	NS
Alteraciones genitourinarias (prostatitis)	1	3.7	—	—	NS

NS: no significativo.

sanitarias y de protección. Este fue el año en el que se retomó la vida laboral de manera cotidiana y se incrementaron las exposiciones; así mismo, la variante que circulaba ese año era ómicron, considerada una de las

variantes con mayor transmisibilidad, aunque con menos gravedad^{14,15}.

Los síntomas que se presentaron, como dolor muscular, cefalea, fiebre, escurrimiento nasal y tos, son los

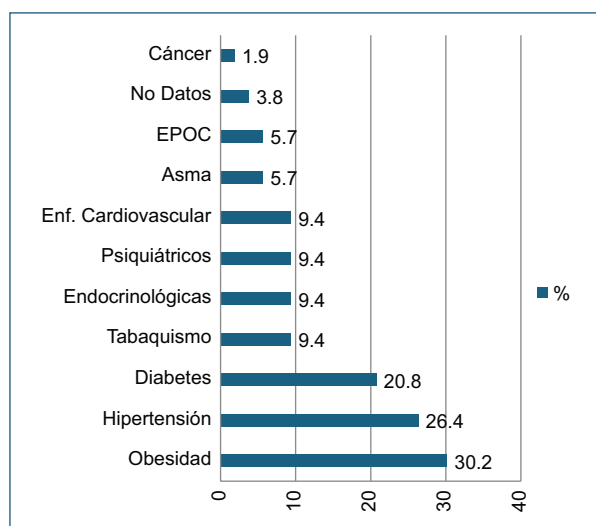


Figura 2. Enfermedades previas en los trabajadores que presentaron secuelas tras padecer COVID-19. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

que generalmente prevalecen en los enfermos por COVID-19, tal como mencionan la mayoría de los informes y estudios realizados en todo el mundo^{12,16,17}, sobre todo cuando se trata de casos no complicados ambulatorios que recibieron tratamiento sintomático.

La duración de los síntomas en la fase aguda fue en promedio de 10 días, independientemente del episodio. El rango de días de la primera infección (2-120 días) contrastó con el de las subsecuentes infecciones, que fue mucho menor, quizá por tener mayor inmunidad o haber recibido al menos una dosis de vacuna. El hecho de que los síntomas persistieron 1 semana en promedio puede relacionarse con lo característico de la fase aguda de la enfermedad, cuando la fiebre, la cefalea y el malestar general son los síntomas más comunes, tal como aparece reportado en la mayoría de las publicaciones, en las que claramente se puede ver que estos síntomas tienen por lo general una duración menor de 10 días¹⁸.

En cuanto al manejo de la enfermedad, casi el 100% de los casos solo recibió tratamiento sintomático, lo que refleja que se trató de casos no complicados, y pocos requirieron oxígeno y antibioticoterapia por alguna complicación.

A pesar de que la mayoría de la población estudiada no ameritó gran manejo terapéutico y no presentó mayores complicaciones durante los episodios de infección, el número de secuelas que prevalecieron en la población de estudio fue considerablemente elevado (59.2%). La presencia de secuelas disminuyó conforme

los siguientes episodios de infección, lo cual podría corresponder a una mayor inmunidad o bien a que, para los últimos episodios de infección, no hubiese transcurrido el tiempo suficiente para su aparición. No obstante, es poco probable, porque la mayoría de las secuelas reportadas se presentaron al mes de iniciada la enfermedad o dentro de los primeros 3 meses, tal como reportaron estudios previos que encontraron que la mayoría de las secuelas aparecieron dentro de los primeros 3 meses^{6,8,9}.

Las secuelas reportadas fueron diversas, pero entre las más prevalentes se encuentran las musculoesqueléticas, las respiratorias, las mentales y las neurológicas. Sin embargo, si las alteraciones del estado mental y neurológicas se agrupan en una sola categoría, como se ha realizado en otros estudios^{10,11}, y las renombramos como neuropsiquiátricas, estas ocuparían el primer lugar con una prevalencia de 66.4%, porcentaje superior al reportado por Chau et al.⁸ en 2024, quienes hallaron que las manifestaciones neuropsiquiátricas se presentan en un 60%.

Las secuelas que se presentaron fueron muy similares en ambos sexos, pero fue notorio el predominio en el sexo femenino 66.9%, posiblemente por algún mecanismo asociado al sistema inmunitario, tal como mencionaron Arnold et al.¹⁹ en 2022.

La presencia de secuelas disminuyó año tras año ($p \leq 0.05$). Cai et al.¹⁰, en 2024, señalaron que esto puede ser explicado por la vulnerabilidad de las personas, las condiciones médicas existentes, la comorbilidad, las alteraciones del sistema inmunitario y la predisposición genética. No obstante, consideramos que en este estudio la comorbilidad preexistente no influyó mucho, ya que su prevalencia en el personal laboral de la institución fue baja. Sin embargo, fue notorio que las secuelas tuvieron una mayor prevalencia en el sexo femenino, independientemente del episodio de infección, predominando las neurológicas y las musculoesqueléticas, lo cual podría relacionarse con aspectos hormonales, ya que se ha comprobado que los estrógenos en las mujeres modulan y regulan en el sistema nervioso central las funciones cerebrales como la memoria, la conducta y la cognición, produciendo un mayor número de alteraciones neuropsiquiátricas y neurodegenerativas cuando estos niveles disminuyen²⁰, como ocurre en el climaterio y en la menopausia²¹, y nuestra población de estudio se encontraba en este rango de edad. Por otro lado, también podría deberse al hecho de que las mujeres que laboran en las instituciones de salud superan en número a los hombres. Además, es importante hacer mención que, por lo

general, son las mujeres quienes realizan actividades polifacéticas, abarcando tareas laborales, del hogar y de la crianza de los hijos, que les condiciona una sobrecarga emocional con mayor predisposición a desarrollar este tipo de padecimientos.

Limitaciones del estudio

En la interpretación de los resultados se deben considerar ciertas limitaciones inherentes a su diseño. En primer lugar, se trata de una muestra no aleatorizada por el carácter retrospectivo del estudio basado en encuesta, por lo que existe el riesgo de sesgo de información y llevar a una subestimación o una sobrestimación en la frecuencia y la intensidad de los eventos investigados. En segundo lugar, la encuesta para la recolección de datos fue desarrollada por los autores para los propósitos de esta investigación y carece de validación y aplicación previa en otros estudios. Finalmente, a diferencia de estudios como el de Núñez-Cortés et al.³, la evaluación de las secuelas fue subjetiva, pues se fundamentó en el autorreporte de los participantes y no en una evaluación clínica formal; sin embargo, no se puede desacreditar lo referido por los participantes, ya que concuerda con lo reportado en la literatura.

Conclusiones

En el periodo analizado, en el año 2022 enfermó de COVID-19 más personal (37%). La mayor parte del personal laboral se enfermó una sola vez y los principales síntomas fueron dolor muscular, cefalea y fiebre. En promedio, la duración de la enfermedad aguda fue de 10 días y la mayoría de los participantes refirieron haber recibido solo tratamiento sintomático. El 59.2% reportó la presencia de secuelas dentro de los 3 meses posteriores a la primera infección, persistiendo incluso después de 3 años del episodio. Las principales secuelas son las neurológicas, las musculoesqueléticas y las respiratorias.

A pesar de que gran parte de la información aquí presentada concuerda con lo reportado en la literatura, es importante resaltar que la prevalencia de las secuelas en esta población persiste después de varios años, con predominio posterior al primer episodio de infección en comparación con los siguientes.

Es importante considerar que la población estudiada corresponde al sector salud, lo cual implica que se trata de un grupo que, a diferencia de la población general, fue de los primeros en recibir la vacuna contra

el SARS-CoV-2 y es probable que algunas secuelas puedan estar relacionadas con la aplicación del biológico más que con el padecimiento en sí, o ser consecuencia de la interacción de ambos. Sin embargo, para poder dilucidar tal aspecto sería necesario realizar otro tipo de estudios.

Declaración de contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron de forma equitativa para producir este artículo, según la taxonomía CrediT.

Agradecimientos

Se agradece a las personas por su participación para responder la encuesta.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. 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 los pacientes 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.

Material suplementario

El material suplementario está disponible en DOI: 10.24875/ANC.25000043. Estos datos son proporcionados por el autor de correspondencia y se publican *online* para beneficio del lector. El contenido del

material suplementario es responsabilidad exclusiva de los autores.

Referencias

- López-Sampalo A, Bernal-López MR, Gómez-Huelgas R. Síndrome de COVID-19 persistente. Una revisión narrativa. *Rev Clin Esp.* 2021; 222:241-50.
- Chérrez-Ojeda I, Gochicoa-Rangel L, Salles-Rojas A, Mautong H. Seguimiento de los pacientes después de neumonía por COVID-19. *Secuelas pulmonares.* *Rev Alerg Mex.* 2020;67:350-69.
- Núñez-Cortés R, Leyton-Quezada F, Pino MB, Costa-Costa M, Torres-Castro R. Secuelas físicas y emocionales en pacientes post hospitalización por COVID-19. *Rev Med Chil.* 2021;149:1031-9.
- Acosta MA, Herrera EF. Secuelas del COVID-19, un desafío de la salud pública: revisión bibliográfica. *Vive Rev Salud.* 2022;5:889-908.
- Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Dirección General de Epidemiología. Informe Integral COVID-19 México. Secretaría de Salud 2023; Número 04 diciembre de 2023. Disponible en: https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/covid19/Info-04-23-Int_COVID-19.pdf.
- Cabett G, Alonso V, Lin C, de Assumpção D, Cachioni M, Caldeira R, et al. Cognitive impairment in post-acute COVID-19 syndrome: a scoping review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023;81:1053-69.
- Rosales-Márquez C, Castillo-Saavedra EF. Secuelas pos-COVID-19 a largo plazo. Un estudio de revisión. *Medisur.* 2022;20:733-44.
- Chau SW, Chue TM, Chan RNY, Lai YL, Wong PWC, Li SX, et al. Chronic post-COVID neuropsychiatric symptoms persisting beyond one year from infection: a case-control study and network analysis. *Transl Psychiatry.* 2024;14:261.
- Zambrano-Pico B, Arteaga-Zambrano A, Moreira-Mendoza E, Castro-Jalca JE. Secuelas comunes en el síndrome post-covid-19: revisión sistemática. *MQR Investigar.* 2023;7:4332-48.
- Cai M, Xie Y, Topol EJ, Al-Aly Z. Three-year outcomes of post-acute sequelae of COVID-19. *Nat Med.* 2024;30:1564-73.
- Parotto M, Gyongyosi M, Howe K, Myatra SN, Ranzani O, Shankar-Hari M, et al. Post-acute sequelae of COVID-19: understanding and addressing the burden of multisystem manifestations. *Lancet Respir Med.* 2023; 11:739-54.
- Vidaña PD, López ON, González MR, Shamah LT, Barrientos GT. Prevalence of Covid-19 sequelae in the National Health and Nutrition Survey 2020. *Salud Publica Mex.* 2021;63:799-802.
- Calixto-Calderón B, Vázquez-González MF, Martínez-Peláez R, Bermeo-Escalona JR, García V, Mena LJ, et al. Pre-existing comorbidity, the highest risk factor for poor prognosis of COVID-19 among the Mexican population. *Nova Scientia.* 2021;13(spe):e2823.
- Pérez A, García R, Pereira MJ, Díaz I, Freijedo F, Castro MM. IR-7936. Características epidemiológicas de las reinfecciones por COVID-19 en los trabajadores sanitarios. *Vacunas.* 2022; 23(Supl 3):23-7.
- Kung Y, Chuang C, Chen Y, Yang H, Li H, Chen C, et al. Worldwide SARS-CoV-2 Omicron variant infection: emerging sub-variants and future vaccination perspectives. *J Formos Med Assoc.* 2024;22:S0929-6646(24):00389-9.
- Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Cruz S, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med.* 2021;114:428-42.
- Peña M, Hernández J, Vega N, Viera O, García M, Ceja HR, et al. Prevalence of symptoms, comorbidities, and reinfections in individuals infected with wild-type SARS-CoV-2, Delta, or Omicron variants: a comparative study in Western Mexico. *Front Public Health.* 2023;11:1-9.
- Amin MT, Hasan M, Bhuiya NMMA. Prevalence of Covid-19 associated symptoms, their onset and duration, and variations among different groups of patients in Bangladesh. *Front Public Health.* 2021;9:738352.
- Arnold CG, Libby A, Vest A, Hopkinson A, Monte AA. Immune mechanisms associated with sex-based differences in severe COVID-19 clinical outcomes. *Biol Sex Differ.* 2022;13:7.
- Vega RN, Fernández GJ, Ramírez RB, Castro GM, Estrada CE. Regulación de la neurogénesis hipocámpica por los estrógenos: su relación con la depresión. *Salud Ment.* 2012;35:527-33.
- He W, Zhang S, Qi Z, Liu W. Unveiling the potential of estrogen: exploring its role in neuropsychiatric disorders and exercise intervention. *Pharmacol Res.* 2024;204:107201.

Redes neuronales artificiales en psiquiatría. Generalidades y aplicaciones

Artificial neural networks in psychiatry. Overview and applications

Gerardo García-Maldonado^{1*}, Iván López-Arevalo² y José C. Morín-García²

¹Facultad de Medicina Dr. Alberto Romo Caballero, Universidad Autónoma de Tamaulipas, Tampico; ²Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional. Ciudad Victoria, Tamps., México

Resumen

Desde sus primeros tiempos, la inteligencia artificial ha encontrado un campo fértil de aplicación en el dominio médico; quizá por la forma en que se modelan y abordan eventos, y por la apertura del personal sanitario. Lo importante es que ha ayudado a resolver de manera práctica problemas de interés; según la época, se han aplicado algoritmos de tendencia. El objetivo del presente artículo es describir de manera sintetizada la evolución de la inteligencia artificial, algunos detalles históricos, las diferencias entre aprendizaje automático y profundo, el concepto de redes neuronales y su aplicación en medicina, particularmente en psiquiatría. Hoy, de nuevo el dominio médico vuelve a estar en el punto de mira por los retos y las situaciones que se están abordando mediante aprendizaje profundo. Su uso ha impactado de manera disruptiva en sus diversas áreas, incluyendo la psiquiatría.

Palabras clave: Inteligencia artificial. Redes neuronales. Psiquiatría. Aprendizaje profundo. Medicina.

Abstract

Since its early days, artificial intelligence (AI) has found fertile ground for application in the medical domain, perhaps due to the way events are modeled and approached, and the openness of healthcare professionals. The key has always been to provide practical solutions to problems of interest; over time, trending algorithms and tools have been applied. This article provides an overview of how the evolution of AI, some historic details, differences between “machine learning” and “deep learning”, the concept of artificial neural networks, and their application in medicine, specifically in psychiatry. Today, the medical domain is once again at the forefront due to the new challenges being addressed with deep learning tools. Its use has disrupted several subfields, including psychiatry.

Keywords: Artificial intelligence. Neural networks. Psychiatry. Deep learning. Medicine.

*Correspondencia:

Gerardo García-Maldonado
E-mail: gmaldonado@docentes.uat.edu.mx

Fecha de recepción: 13-10-2025
Fecha de aceptación: 05-03-2026
DOI: 10.24875/ANC.M26000050

Disponible en línea: 05-10-2026
Arch Neurocién (Mex). 2026;31(3):132-142
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

Los acontecimientos del mundo real, independientemente del ámbito, pueden resultar más sorprendentes y desafiantes de lo que una persona podría esperar. Incluso pueden parecer inverosímiles en comparación con cualquier cosa que pueda imaginarse o inventarse en la ficción. Hoy en día, esta reflexión adquiere un nuevo significado a la luz del rápido desarrollo tecnológico que estamos experimentando. La inteligencia artificial (IA), el internet de las cosas, los macrodatos, los robots y los dispositivos inteligentes han transformado por completo la vida humana. Lo que hace décadas parecía ciencia ficción – máquinas que aprenden, sistemas que anticipan decisiones – forma ahora parte del presente. Estos avances tienen un profundo impacto en sectores fundamentales como las finanzas, la industria, el comercio, el turismo, el entretenimiento y, cada vez más, la medicina.

Resulta interesante señalar que muchos de estos escenarios ya habían sido imaginados por escritores de distintas épocas y culturas, quienes abordaron la IA desde una perspectiva ficticia. Estas ideas fueron recibidas con asombro o escepticismo, pero hoy, gracias al progreso científico y tecnológico, han adquirido una forma concreta. Lo que en su día fue especulación narrativa constituye ahora herramientas reales con aplicaciones prácticas, lo que demuestra que, efectivamente, la realidad puede ser más sorprendente que la ficción. La [figura 1](#) muestra una línea temporal con una selección no exhaustiva de obras literarias que han abordado conceptos relacionados con lo que actualmente se conoce como IA.

En las ciencias de la salud, especialmente en medicina, la IA ha generado beneficios importantes. Diversas especialidades, como hematología, genética, oncología, cardiología, diagnóstico por imagen, psiquiatría y cirugía, han experimentado avances notables, especialmente mediante el uso de redes neuronales artificiales (RNA). Su impacto ha sido crucial en el diagnóstico, el pronóstico y la predicción del riesgo, así como en el desarrollo de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, mejorando la gestión hospitalaria y la toma de decisiones.

El objetivo de este artículo es ofrecer una descripción concisa de la evolución de la IA, el campo del aprendizaje, el concepto de aprendizaje automático (*machine learning* [ML]), el aprendizaje profundo, así como de las redes neuronales y su aplicación en medicina, particularmente en la especialidad de psiquiatría.

Metodología

Para la sección del resumen se utilizaron las directrices *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses-Abstract*; aparte de ello, no se emplearon guías internacionales, dado que se trata de una revisión narrativa. Por su propia naturaleza, este tipo de estudio no sigue un protocolo estandarizado, ya que se basa en la selección, el análisis y la integración crítica de la literatura existente sobre el tema. Se realizó una búsqueda informatizada de información en las bases de datos electrónicas Scopus, Web of Science, PubMed y Google Scholar. Los términos de búsqueda recomendados en *Medical Subject Headings* fueron IA, redes neuronales, psiquiatría, aprendizaje profundo y medicina. Los criterios cualitativos de selección fueron: artículos originales, revisiones, metaanálisis o editoriales en inglés; trabajos con metodología científica, con aportaciones bien definidas y específicas, y contenido acorde con el tema principal. Se excluyeron los trabajos en otros idiomas, no revisados por pares, procedentes de revistas depredadoras y con enfoques distintos de los establecidos en los objetivos. En la búsqueda se utilizaron los operadores booleanos NO, O e Y. Los autores de este proyecto seleccionaron un total de 84 referencias bibliográficas de todo el material revisado, según su relevancia y el consenso del grupo.

IA: historia y definiciones

La IA es una rama de la informática dedicada a resolver problemas que requieren inteligencia humana, como el aprendizaje, el reconocimiento de imágenes y la percepción. Su objetivo es crear sistemas de autoaprendizaje capaces de dar significado a los datos y, en consecuencia, aplicar este conocimiento a la resolución de nuevos problemas¹. Desde la década de 1940 se han desarrollado métodos para reproducir mediante máquinas funciones cognitivas humanas como el razonamiento, el análisis y la creatividad. Con el avance de la informática, estos esfuerzos sentaron las bases de la IA². Aunque Turing no acuñó el término «inteligencia artificial», su trabajo fue fundamental para su desarrollo. En 1950 propuso lo que actualmente se conoce como la «prueba», diseñada para evaluar si una máquina puede mostrar un comportamiento inteligente indistinguible del de un ser humano¹. Otra contribución fundamental se produjo en 1952, cuando Ashby introdujo conceptos esenciales sobre el comportamiento adaptativo y los sistemas autorregulados, con repercusiones en biología, IA y robótica³. El término «inteligencia artificial» fue acuñado en 1956

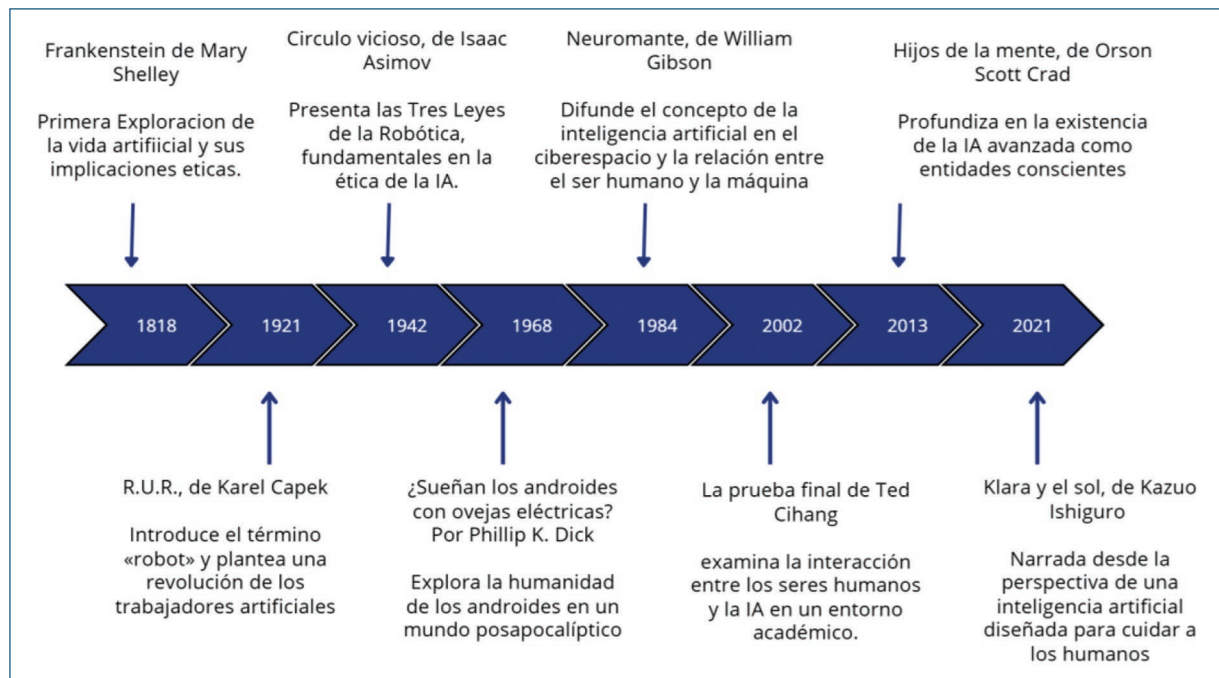


Figura 1. Línea temporal de la literatura con contenido relacionado con la inteligencia artificial.

por John McCarthy, quien la definió como «la ciencia y la ingeniería de crear máquinas inteligentes, especialmente programas informáticos inteligentes»⁴. Poco después, junto con Minsky, fundó el Laboratorio de IA del MIT⁵. En 1958, Frank Rosenblatt desarrolló el perceptrón, un modelo de RNA capaz de resolver problemas complejos y realizar predicciones basadas en datos, sentando las bases para el desarrollo de las redes neuronales y el aprendizaje profundo⁶. A finales de la década de 1960, Minsky publicó la teoría de los perceptrones, redes neuronales de una sola capa. Se pusieron de manifiesto sus limitaciones para modelizar relaciones complejas en los datos⁶, lo que impulsó el desarrollo de redes multicapa. Las observaciones de los autores, sumado a la falta de avances, el desánimo de los investigadores y la reducción de la financiación, contribuyeron al fenómeno conocido como el «invierno de la IA» en la década de 1970⁷. A pesar de estas limitaciones, entre 1957 y 1974 se produjeron avances en los sistemas de *hardware*, aumentando la capacidad de almacenamiento y procesamiento⁸. Durante este periodo, los científicos progresaron en el desarrollo de algoritmos de ML, definidos como técnicas que permiten a los sistemas aprender automáticamente a partir de los datos sin estar programados explícitamente para una tarea específica⁹. A principios de la década de 1980, el desarrollo de algoritmos matemáticos optimizó el desarrollo de la IA¹⁰. Rumelhart y

Hopfield demostraron que los ordenadores podían aprender de la experiencia mediante técnicas de aprendizaje profundo¹¹. En 1982, Hopfield introdujo las redes neuronales recurrentes (RNR)¹², mientras que el algoritmo de retropropagación desarrollado por Werbos¹³ se consolidó como un método fundamental para entrenar redes neuronales.

Entre 1995 y 2000, la IA experimentó avances fundamentales, como la supercomputadora Deep Blue de IBM¹⁴. En 1996, un automóvil semiautónomo recorrió 4.501 km de costa a costa en EE.UU.¹⁵. En 2016, Google lanzó GNMT, un sistema multilingüe de traducción automática que utiliza redes neuronales profundas (RNP)¹⁶. En 2019 apareció el modelo GPT-2, desarrollado por OpenAI, capaz de generar textos coherentes, responder preguntas y elaborar resúmenes¹⁷. Desde mayo de 2024, el principal modelo multimodal de OpenAI ha sido GPT-4¹⁸, que ofrece respuestas más naturales y precisas en diferentes formatos y estilos. En la actualidad existe una gran variedad de herramientas basadas en IA diseñadas para satisfacer diversas necesidades y aplicaciones. Algunas de estas herramientas son gratuitas, como GPT-3 Playground de OpenAI¹⁹, herramientas de reconocimiento de imágenes como Google Vision AI y plataformas de análisis de datos como Google Colab²⁰. Sin embargo, también existen opciones de pago que ofrecen capacidades

Tabla 1. Disciplinas que han contribuido al desarrollo de la inteligencia artificial

Disciplinas	Contribución
Matemáticas	Las teorías de la estadística y la probabilidad han favorecido el desarrollo de algoritmos de aprendizaje automático ²⁴ .
Filosofía	Ha contribuido a los debates sobre la naturaleza de la mente, el razonamiento, la conciencia y la posibilidad de construir máquinas pensantes ²⁵ .
Neurociencia	Ha permitido comprender cómo los seres humanos perciben, piensan y aprenden, y ha orientado el desarrollo de sistemas que intentan reproducir estos procesos ²⁶ .
Informática	Ha participado en el desarrollo de algoritmos y sistemas capaces de realizar diversas tareas ²⁷ .
Psicología cognitiva	Mediante el estudio de cómo las personas perciben, recuerdan y toman decisiones, ha permitido desarrollar modelos de procesamiento de la información ²⁸ .
Aprendizaje y memoria	El condicionamiento clásico y operante ha permitido el desarrollo de algoritmos de aprendizaje automático ²⁹ .
Lingüística	Ha contribuido al “entrenamiento” de las máquinas para que aprendan y generen lenguaje ³⁰ .
Economía y teoría de juegos	Ha influido en el desarrollo de algoritmos para la toma de decisiones en situaciones de incertidumbre y entornos competitivos ³¹ .
Ingeniería eléctrica y electrónica	Ha permitido el desarrollo de <i>hardware</i> especializado y contribuido a la creación de robots y sistemas autónomos ³² .

más avanzadas, como Microsoft Azure AI²¹ y el modelo GPT-4 de OpenAI.

La IA avanza rápidamente, y permite que las máquinas aprendan y tomen decisiones de forma autónoma, algo impensable hace apenas unos años²². Los avances tecnológicos, los macrodatos y el aprendizaje profundo, junto con herramientas analíticas aplicadas al reconocimiento de voz e imágenes, han revolucionado la vida cotidiana²³. En la actualidad, la IA constituye un campo amplio que ha evolucionado gracias a las contribuciones de distintas disciplinas, como se muestra en la [tabla 1](#)²³⁻³². Diversas disciplinas han contribuido al desarrollo de la IA. La literatura demuestra que no existe una única definición de IA; distintos autores han propuesto diversos conceptos a lo largo del tiempo, como se resume en la [tabla 2](#)³³⁻⁴⁰.

Tabla 2. Conceptos de inteligencia artificial según diferentes autores

Autor y año	Definición
Bellman, 1978 ³³	La automatización de actividades asociadas con el pensamiento humano.
Charniak, 1985 ³⁴	El estudio de las facultades mentales mediante el uso de modelos computacionales.
Hagueland, 1985 ³⁵	Máquinas con mente, en un sentido completo y literal.
Rich y Knight, 1991 ³⁶	Cómo lograr que los ordenadores realicen acciones en las que, por el momento, los seres humanos son mejores.
Winston, 1992 ³⁷	El estudio de ordenadores que perciben, razonan y actúan.
Nilsson, 1998 ³⁸	La IA se ocupa del comportamiento inteligente en artefactos.
Poole, 1998 ³⁹	Es el estudio del diseño de agentes inteligentes.
Kurzweil, 1999 ⁴⁰	El arte de crear máquinas que realizan funciones que requieren inteligencia.

ML y aprendizaje profundo

El ML y el aprendizaje profundo son formas esenciales de aprendizaje computacional, con metodologías y aplicaciones propias que permiten a los ordenadores procesar información y actuar de forma autónoma a partir de los datos⁴¹.

ML: tipos y aplicaciones

También conocido como aprendizaje automático, el ML es un campo de la IA que comprende una amplia variedad de técnicas que permiten a los ordenadores aprender a partir de información previamente integrada⁴². Los algoritmos de ML son secuencias lógicas que permiten a los ordenadores identificar patrones, predecir resultados y actuar sin programación explícita. Esto permite que los ordenadores aprendan y mejoren su rendimiento con el tiempo⁴³. El ML implica el uso de distintos tipos de algoritmos, siendo los más habituales el aprendizaje supervisado, el aprendizaje no supervisado y el aprendizaje por refuerzo⁴⁴. El aprendizaje supervisado consiste en entrenar un modelo con datos etiquetados, permitiendo que el algoritmo aprenda a relacionar las entradas con las salidas correctas. Su objetivo es predecir resultados para nuevos datos. Se aplica en tareas como la detección de *spam*, el reconocimiento de imágenes, el análisis de opiniones, las

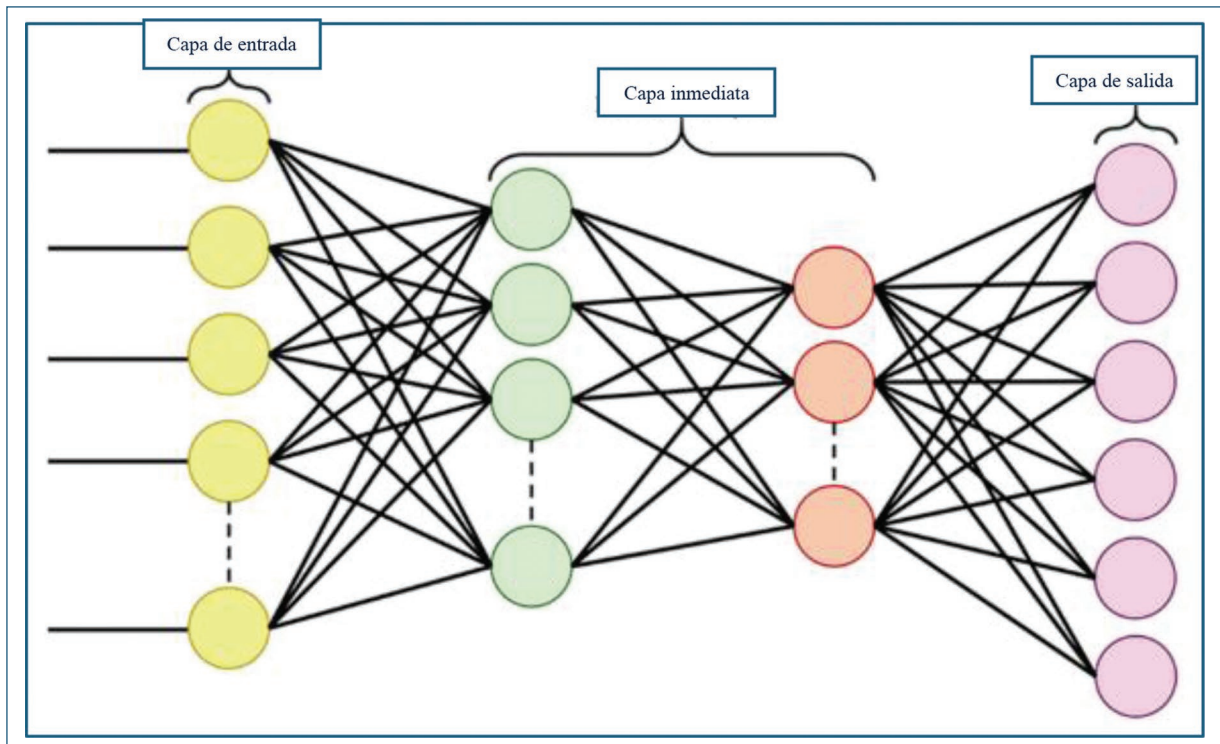


Figura 2. Red neuronal artificial.

recomendaciones personalizadas y la identificación de enfermedades⁴⁵. Por su parte, el aprendizaje no supervisado entrena modelos con datos no etiquetados, permitiendo descubrir patrones y estructuras ocultos sin intervención humana previa. Se aplica en tareas de agrupamiento, identificando elementos con características similares. En medicina, ayuda a comprender las enfermedades, optimizar los tratamientos y personalizar la atención al paciente⁴⁶. El aprendizaje por refuerzo permite que el algoritmo actúe mediante ensayo y error, recibiendo recompensas o penalizaciones en función de sus acciones. Su objetivo es maximizar las recompensas a lo largo del tiempo. Se aplica en robótica, vehículos autónomos, videojuegos, diagnóstico médico y recomendaciones de tratamientos personalizados⁴⁷. Como puede observarse, el ML ha tenido un gran impacto en sectores como la atención sanitaria, las finanzas y el marketing, y continuará evolucionando y expandiéndose a medida que avance la tecnología.

Aprendizaje profundo y arquitecturas

El aprendizaje profundo es un subcampo del ML que utiliza RNA multicapa para analizar datos complejos. Inspiradas en el cerebro humano, estas

redes aprenden representaciones en distintos niveles de abstracción, mejorando su rendimiento en tareas como el reconocimiento de imágenes, el procesamiento del lenguaje natural y la conducción autónoma. Además, pueden trabajar con datos supervisados y no supervisados, adaptándose a diversas aplicaciones⁴⁸. Gracias a su capacidad para aprender a partir de grandes volúmenes de datos, el aprendizaje profundo es fundamental en las aplicaciones de *Big Data*. Se utiliza en el reconocimiento y clasificación de imágenes, el análisis de escenas y la vigilancia. También facilita la comprensión y generación del lenguaje, lo cual hace posibles los *chatbots*, la traducción automática, los comandos de voz, el análisis del comportamiento y el diagnóstico médico mediante imágenes y registros electrónicos⁴⁹.

Redes neuronales

En la actualidad, un componente fundamental de la IA son las RNA, inspiradas en las neuronas biológicas, que procesan y organizan la información de forma similar al cerebro humano y aprenden de los datos que reciben⁵⁰. Esta comparativa se muestra en la figura 2. Una RNA está compuesta por nodos denominados neuronas artificiales, que reciben información de

fuentes externas o de otras neuronas, procesan esos datos y generan salidas para alimentar otras neuronas o producir una respuesta final⁵¹. A diferencia de los sistemas informáticos tradicionales, que siguen instrucciones algorítmicas, las redes neuronales ofrecen un abordaje basado en el aprendizaje y la adaptación⁵². Presentan una estructura compleja formada por neuronas interconectadas que modelizan funciones o distribuciones entre conjuntos de datos. En líneas generales, una RNA consta de tres capas: entrada, oculta (intermedia) y salida. Las neuronas de la capa de entrada reciben datos que se transmiten a través de conexiones denominadas sinapsis, con parámetros llamados pesos, hacia las capas siguientes. Las redes más complejas pueden presentar múltiples capas adicionales para mejorar el procesamiento⁵³. Se debe mencionar que los modelos de redes neuronales están vinculados a algoritmos o reglas de aprendizaje. Estos modelos mejoran mediante el ajuste de parámetros, la modificación de los pesos de conexión o el cambio de la estructura de las neuronas y su conectividad. Las RNA se definen mediante 3 tipos de parámetros: (a) la interconexión entre las distintas capas de neuronas, (b) el proceso de aprendizaje para actualizar los pesos de interconexión y (c) la función de activación que convierte las entradas ponderadas de una neurona en su activación de salida. El conocimiento de una red neuronal está representado por los pesos de sus conexiones. Para que la red aprenda de los datos, se aplica una regla de aprendizaje que ajusta estos pesos en función de los datos⁵⁴. En 2020, las RNP, las redes neuronales convolucionales (RNC) y las RNR alcanzaron una notable madurez, mejorando el reconocimiento de imágenes y la traducción automática y ampliando el alcance de la IA⁵⁵. En 2021, estas redes se integraron en dispositivos de consumo como teléfonos inteligentes y asistentes virtuales, mejorando la personalización y la experiencia del usuario. En 2022, las redes generativas adversariales (RGA) destacaron por generar contenido autónomo, tales como imágenes y música, lo cual abrió nuevas posibilidades en creación y simulación. En 2023, las RNA avanzaron en ámbitos como la medicina y la biotecnología, facilitando diagnósticos más precisos y el desarrollo de nuevos fármacos. La evolución de las RNA en los últimos años ha mostrado avances importantes, con aplicaciones que abarcan desde la personalización en dispositivos de consumo hasta progresos relevantes en áreas de ingeniería y medicina de alta precisión.

Aplicaciones habituales de las redes neuronales

En la actualidad, las RNA se utilizan en diversas áreas, especialmente allí donde existe poca información sistemática y es necesario procesar grandes cantidades de datos imprecisos para obtener resultados concretos⁵³. Algunos ejemplos incluyen el reconocimiento de imágenes, el reconocimiento de voz, el reconocimiento de patrones, la síntesis del habla, el control de procesos complejos, las previsiones económicas, los sistemas de alerta temprana, el análisis de series temporales y los sistemas biométricos, entre otros. Las RNA han demostrado un gran potencial de innovación en múltiples disciplinas. En medicina, donde la demanda de avances es constante, su aplicación ha producido resultados prometedores y fiables, especialmente en el diagnóstico y el tratamiento.

Redes neuronales en medicina

La medicina está marcada por hitos fundamentales, como la teoría germinal de Louis Pasteur, el modelo educativo de William Osler, la medicina basada en la evidencia, la secuenciación del genoma humano y, más recientemente, la IA. Estos avances muestran que el desarrollo de la medicina es continuo y no tiene un final previsible⁵⁶. En la actualidad, las RNA se utilizan ampliamente para aplicaciones médicas en una gran variedad de especialidades⁵⁷, aunque muchos autores también las han empleado con fines de investigación clínica y básica. En la actualidad, destaca su aplicabilidad como soporte para *Big Data*, ya que la información sanitaria crece exponencialmente debido a la amplia variedad de enfermedades presentes en la población⁵⁸. Los retos relacionados con la estructura y administración del sector sanitario se han abordado con el apoyo de la IA, especialmente mediante RNA, que ayudan a resolver problemas operativos, administrativos, financieros y de gestión de recursos⁵⁹.

Aplicaciones médicas generales y psiquiátricas

A continuación se presentan algunas aplicaciones relevantes en las que las RNA han demostrado un gran potencial^{60,61}.

- Diagnóstico médico: identifican enfermedades a partir de imágenes como radiografías o resonancias magnéticas (RM). Las RNC detectan patrones con

elevada precisión en casos como el cáncer de mama o la enfermedad de Alzheimer.

- Predicción del riesgo y pronóstico: modelizan los riesgos y el avance de enfermedades tales como la diabetes y la hipertensión mediante el análisis de grandes volúmenes de datos clínicos.
- Medicina personalizada: permiten individualizar los tratamientos a perfiles genéticos y biomarcadores, especialmente en oncología, mejorando los resultados clínicos.
- Procesamiento del lenguaje natural: analizan historias clínicas y literatura médica para optimizar la gestión de datos y mejorar la comunicación médica.
- Apoyo quirúrgico: ayudan en intervenciones quirúrgicas mediante visión por ordenador, y proporcionan apoyo en tiempo real y minimizan los riesgos asociados a la intervención.

Tipos de redes neuronales utilizadas en medicina

En la literatura, diversos autores destacan por sus trabajos según el tipo de RNP que utilizan. Entre las más relevantes se encuentran:

- RNC: especialmente útiles en la interpretación de imágenes médicas. Mejoran la precisión de la segmentación de imágenes, facilitando el diagnóstico de enfermedades como el cáncer y las cardiopatías⁶⁰.
- RNR: ideales para analizar datos secuenciales procedentes de historias clínicas y electrocardiogramas. Son eficaces para predecir acontecimientos cardiacos adversos mediante el reconocimiento de patrones temporales⁶¹.
- RGA: útiles para generar imágenes artificiales destinadas a la formación y simulación médicas. Mejoran la formación clínica de los residentes mediante la creación de imágenes realistas para la práctica diagnóstica⁶⁰.

Redes neuronales en psiquiatría

Los paradigmas computacionales para la investigación del cerebro y la salud mental han experimentado avances importantes en los últimos años. Estos avances se deben en gran medida a la aparición de nuevas tecnologías como las RNA⁶². Se han producido avances recientes en sensores y tecnologías de salud móvil aplicadas a la salud mental, así como en métodos, herramientas y técnicas avanzadas de bioinformática utilizadas en modelización e inferencia. Un paradigma que destaca por su rapidez, adaptabilidad y fiabilidad

en el estudio de las enfermedades mentales es el ML⁶³. Su desarrollo ha permitido aplicarlo en diferentes áreas de la psiquiatría, con la promesa de mejorar el diagnóstico y el tratamiento. En este campo, el ML ha permitido analizar grandes volúmenes de datos clínicos y conductuales para identificar patrones asociados a distintos trastornos mentales. Se ha empleado en el diagnóstico precoz del autismo mediante la evaluación de las interacciones sociales y los patrones de movimiento en lactantes y adolescentes⁶⁴. Asimismo, mediante el análisis del comportamiento y el lenguaje, las RNA ayudan a predecir conductas suicidas o autolesivas, facilitando intervenciones preventivas oportunas⁶⁵. Su capacidad para procesar grandes cantidades de información les permite identificar signos de alarma que podrían pasar inadvertidos en las evaluaciones tradicionales. Las RNA son capaces de procesar imágenes cerebrales complejas obtenidas mediante RM, tomografía por emisión de positrones (PET) y electroencefalogramas⁶⁶. Esto facilita la identificación de biomarcadores asociados a distintos trastornos mentales, lo cual mejora la precisión diagnóstica y la comprensión de las bases neurobiológicas de estas enfermedades. No obstante, todavía quedan problemas por resolver, tales como la falta de estudios comparativos que establezcan valores de referencia para el rendimiento del aprendizaje supervisado y el aprendizaje profundo en estudios de neuroimagen⁶⁷. Por su propia naturaleza, el análisis de la prosodia y la proxémica podría beneficiarse considerablemente de la asociación de biomarcadores con estados depresivos mediante RNA⁶⁸.

Además de estos avances, las RNA han surgido como herramientas potentes para modelizar la alta dimensionalidad y la naturaleza no lineal de los datos psiquiátricos. Arquitecturas como las redes profundas de retroalimentación y los perceptrones multicapa han demostrado un mejor rendimiento en tareas de clasificación y predicción en comparación con los modelos estadísticos tradicionales, especialmente en trastornos caracterizados por presentaciones clínicas heterogéneas. Las RNA son capaces de aprender automáticamente representaciones jerárquicas de características a partir de datos sin procesar, reduciendo la dependencia de características diseñadas manualmente⁶⁹. Esta capacidad resulta especialmente relevante en psiquiatría, una especialidad en la que los síntomas suelen solaparse entre distintas categorías diagnósticas. Mediante la integración de datos multimodales, los modelos de aprendizaje profundo contribuyen a una comprensión más dimensional y biológicamente fundamentada de los

Tabla 3. Glosario de términos

Término	Abreviatura	Concepto
Inteligencia artificial	IA	Es una tecnología que permite a los ordenadores y las máquinas simular el aprendizaje, la comprensión, la resolución de problemas y la toma de decisiones humanas ⁷⁶ .
Aprendizaje automático	ML	Es el proceso mediante el cual los ordenadores utilizan redes neuronales para reconocer patrones y mejorar su capacidad para identificarlos ⁷⁷ .
Redes neuronales artificiales	RNA	Es un modelo de aprendizaje automático que dispone neuronas simples en capas y aprende, a partir de los datos, los pesos y sesgos necesarios para reconocer patrones y asignar entradas a salidas ⁷⁸ .
Redes neuronales profundas	RNP	Tipo de red neuronal artificial con múltiples capas ocultas, lo que las hace más complejas y exige más recursos en comparación con las redes neuronales convencionales ⁷⁹ .
Redes neuronales convolucionales	RNC	Red neuronal de aprendizaje profundo diseñada para procesar matrices de datos estructurados, como imágenes ⁸⁰ .
Redes neuronales recurrentes	RNR	Se distinguen por su "memoria", ya que utilizan información de entradas anteriores para influir en la entrada y la salida actuales ⁸¹ .
Red generativa adversarial	RGA	Se basa en algoritmos de aprendizaje no supervisado. Esto significa que la red se entrena por sí misma sin que una persona le haya proporcionado previamente un objetivo ⁸² .
Perceptrón	/	Es un modelo simple de una neurona biológica utilizado en una red neuronal artificial ⁸³ .
Macrodatos	/	Conjuntos de datos extremadamente grandes que no pueden gestionarse ni analizarse fácilmente mediante herramientas tradicionales de procesamiento ⁸⁴ .

trastornos mentales, lo cual coincide con los marcos transdiagnósticos contemporáneos.

A pesar de estas aplicaciones prometedoras, diversos desafíos metodológicos y conceptuales limitan la adopción clínica generalizada de las RNA en psiquiatría. Una preocupación recurrente es la naturaleza de «caja negra» de muchos modelos de aprendizaje profundo; los métodos no interpretables (caja negra) pueden dar lugar a usos involuntarios o inadecuados y a decisiones clínicas injustas⁷⁰. Esta falta de transparencia plantea cuestiones éticas y jurídicas, especialmente cuando los resultados del modelo pueden influir en decisiones diagnósticas o terapéuticas. Además, muchos estudios se basan en conjuntos de datos relativamente pequeños y homogéneos, lo que puede producir sobreajuste y una mala generalización entre poblaciones. Un artículo reciente de Sun et al. destacó la necesidad de una validación externa rigurosa, una comunicación estandarizada de los resultados y el desarrollo de una IA integral e interpretable, integrándola con el conocimiento especializado y reduciendo la brecha de interpretabilidad para fomentar la confianza y una adopción más amplia de la IA⁷⁰. Abordar estos problemas resulta esencial para garantizar que las RNA evolucionen desde herramientas experimentales hasta componentes fiables de la práctica psiquiátrica.

Por otra parte, las RGA han adquirido una relevancia creciente en el campo de las neurociencias, principalmente a través de sus aplicaciones en investigación basada en neuroimagen, donde la escasez y la heterogeneidad de los datos constituyen retos persistentes. Las RGA son modelos generativos capaces de «generar datos realistas mediante un modelo probabilístico aprendiendo distribuciones a partir de muestras reales», lo cual permite sintetizar imágenes cerebrales de alta calidad y biológicamente plausibles⁷¹. En la investigación psiquiátrica, esta capacidad ha resultado especialmente útil para el aumento de datos, la armonización entre centros y la síntesis entre modalidades, como la generación de imágenes PET a partir de datos de RM. De este modo, las RGA facilitan el estudio de trastornos psiquiátricos caracterizados por alteraciones neurobiológicas difusas y heterogéneas, trastornos del estado de ánimo y enfermedades del neurodesarrollo⁷¹. Estos abordajes no solo mejoran la solidez de los modelos, sino que también favorecen la identificación de patrones latentes de enfermedad que pueden contribuir a una comprensión más matizada de los fenotipos psiquiátricos.

Aunque la integración del *Big Data* permite a las RNA ofrecer opciones de tratamiento personalizadas mediante la identificación de patrones sintomáticos específicos en psiquiatría, sigue existiendo una brecha

en el acceso a este tipo de datos debido a cuestiones éticas y legales, como ocurre en varios subdominios de la medicina, lo que ha ralentizado diversas aplicaciones de las RNA. Al igual que en otras especialidades médicas, podrían aplicarse en psiquiatría distintos tipos de RNA si los datos estuvieran disponibles, como, por ejemplo, las redes convolucionales y las RNR para el diagnóstico de diversos tipos de trastornos mentales, la predicción y el pronóstico de enfermedades psiquiátricas, y aplicaciones para el tratamiento y monitorización de conductas y comportamientos. No obstante, los retos relacionados con la estandarización de los datos, la interoperabilidad, el consentimiento informado y el sesgo algorítmico siguen siendo barreras fundamentales. Abordar estas limitaciones es esencial para permitir la traslación responsable de las herramientas basadas en RNA a la atención psiquiátrica.

Desafíos éticos y de implementación en medicina

Las RNA han demostrado un enorme potencial en la medicina moderna, desde el diagnóstico de enfermedades hasta la predicción del riesgo clínico. No obstante, a medida que estas herramientas se van integrando los sistemas sanitarios, surgen desafíos importantes que deben abordarse para garantizar su utilización responsable y eficaz:

- Interpretabilidad y explicabilidad. Aunque constituyen herramientas potentes para el diagnóstico y el análisis médicos, su funcionamiento interno es opaco. Esta falta de explicabilidad plantea un desafío, especialmente en un ámbito como la medicina, donde las decisiones deben estar justificadas. Si un modelo recomienda un tratamiento sin una razón comprensible, los profesionales pueden mostrarse reticentes a aceptarlo, limitando su utilidad clínica. Para abordar este problema se han desarrollado técnicas como LIME, SHAP y Grad-CAM, que ayudan a visualizar qué variables influyen en la decisión de la red. Sin embargo, estas técnicas todavía requieren conocimientos computacionales avanzados. Mejorar la interpretabilidad de una forma accesible resulta fundamental para que estas tecnologías sean verdaderamente útiles en la práctica médica cotidiana⁷².
- Ética, privacidad y seguridad. Su utilización implica trabajar con enormes cantidades de datos sensibles: imágenes, historias clínicas, información genética, entre otros. Si estos datos se filtran o se utilizan de forma indebida, pueden afectar gravemente a la

privacidad de los pacientes. Además, si los algoritmos se entrenan con datos sesgados, pueden generar diagnósticos o tratamientos discriminatorios. Ante estos riesgos, resulta esencial establecer marcos éticos y jurídicos que regulen el desarrollo y el uso de la IA en la atención sanitaria. También se requieren sistemas sólidos de ciberseguridad para proteger los datos, así como mecanismos para auditar los modelos y detectar posibles fallos o decisiones injustas^{73,74}.

- Validación clínica rigurosa. Muchos modelos de redes neuronales alcanzan niveles impresionantes de precisión en entornos controlados. No obstante, trasladarlos a un hospital con pacientes reales constituye un desafío completamente distinto. Variables como la calidad de los datos, las diferencias demográficas y las condiciones de uso afectan a su rendimiento. Los modelos deben validarse en múltiples contextos clínicos antes de poder adoptarse oficialmente. Este proceso debe incluir pruebas con diferentes poblaciones y centros médicos para garantizar que el modelo sea seguro, fiable y útil en la práctica cotidiana⁷⁵.
- Aceptación por parte del personal médico. Aunque esta tecnología avanza rápidamente, su adopción depende en gran medida de los profesionales sanitarios. Muchos médicos pueden desconfiar de sistemas que no comprenden o que perciben como una amenaza para su juicio profesional. Para ellos, el diagnóstico no es simplemente un cálculo, sino una interpretación integral basada en años de experiencia. Favorecer su aceptación implica proporcionar herramientas comprensibles y formación específica. Las RNA deben presentarse como asistentes que refuerzan la práctica clínica, no como sustitutas de la experiencia médica. Solo entonces podrán integrarse de forma armónica y ética en el sistema sanitario.

Conclusiones

Las aplicaciones de las RNA están muy extendidas en diversos ámbitos del mundo real y de la ciencia. El campo médico, en particular, se ha beneficiado de distintas aplicaciones que han permitido importantes avances en diversos subdominios. El uso de RNA en psiquiatría ha abierto nuevas posibilidades para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los trastornos mentales. Su capacidad para procesar grandes volúmenes de datos clínicos, conductuales y neurobiológicos les permite identificar patrones complejos que pueden pasar inadvertidos en

las evaluaciones tradicionales realizadas por médicos altamente especializados. En particular, las RNC han demostrado ser útiles en el análisis de neuroimágenes, mientras que las redes recurrentes y los modelos híbridos han mostrado gran eficacia en el procesamiento del lenguaje para predecir conductas de riesgo. A pesar de estos avances, persisten desafíos importantes, como la necesidad de mejorar la interpretabilidad de los modelos, reducir los sesgos de los datos y garantizar la privacidad y la confidencialidad en el manejo de información sensible, un problema que ha ralentizado su aplicación de múltiples formas. Se necesitan estudios comparativos para definir la eficacia del aprendizaje profundo en psiquiatría, con la colaboración de especialistas de otros ámbitos médicos. El futuro de las RNA en salud mental dependerá de su integración con otras herramientas de IA que permitan explicar, interpretar y validar los resultados clínicos, haciendo posibles evaluaciones médicas más precisas y personalizadas (Tabla 3).

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo parcial del proyecto SECIHTI MADTEC-2025-M-478, «Unificación de Servicios de Ciencia de Datos para la Construcción de un Hub Nacional, Distribuidor y Motor de Búsqueda de Datos e Información Estratégicos».

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron de manera equitativa a la elaboración de este artículo de conformidad con la taxonomía CRediT.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Este estudio no incluye datos

personales de pacientes, historias clínicas ni muestras biológicas y no requiere aprobación ética. Las guías SAGER no son aplicables.

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 del contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Turing AM. Computing machinery and intelligence. *Mind*. 1950;236:433-60.
2. IBM. The History of Artificial Intelligence. IBM; 2024. Disponible en: <https://www.ibm.com/think/topics/history-of-artificial-intelligence> [Último acceso: 18 de septiembre de 2025].
3. Ashby WR. Design for a Brain: The Origin of Adaptive Behavior. United States: Chapman and Hall; 1960.
4. John-McCarthy ML. Dartmouth Summer Research Project on Artificial Intelligence. United States: Dartmouth College; 1956.
5. Minsky ML. Perceptrons: An Introduction to Computational Geometry. Cambridge: MIT Press; 1969.
6. Rosenblatt F. The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychol Rev*. 1958;65:386-408.
7. Toosi A, Bottino A, Saboury B, Siegel E, Rahmim A. A brief history of AI: how to prevent another winter (a critical review). *PET Clin*. 2021;16:449-69.
8. Luger GF. Artificial Intelligence: Structures and Strategies for Solving. Boston: Pearson Addison Wesley; 2009.
9. Mitchell TM. Machine Learning. United States: McGraw-Hill Science/Engineering/Math; 1997.
10. Bengio YC. Learning deep architectures for AI. In: Foundations and Trends in Machine Learning. Foundations and Trends in Machine Learning. Vol. 2. An Academic Publisher; 2009. p. 1-127.
11. Rumelhart DE, Hinton GE, Williams RJ. Learning representations by back-propagating errors. *Nature*. 1986;323:533-6.
12. Hopfield JJ. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proc Natl Acad Sci*. 1982;79:2554-8.
13. Werbos P. Beyond Regression: New Tools for Prediction and Analysis in the Behavioral Sciences. Harvard University; 1974. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/35657389_beyond_regression_new_tools_for_prediction_and_analysis_in_the_behavioral_sciences [Último acceso: 18 de septiembre de 2025].
14. Hsu WH. Deep blue: a chess playing computer. *IEEE Trans Syst Man Cybern*. 1997;27:907-15.
15. Thrun SM. Stanley: the robot that won the DARPA grand challenge. *J Field Robot*. 2006;23:661-92.
16. Wang YW. Review of deep learning applications for intelligent transportation systems. *J Intellig Transport Syst*. 2018;22:190-200.
17. Radford AN. Improving Language Understanding by Generative Pre-Training. OpenAI; 2018. Disponible en: <https://openai.com/research/language/unsupervised> [Último acceso: 20 de julio de 2025].
18. OpenAI. Gpt-4 Technical Report; 2023. Disponible en: <https://arxiv.org/abs/2303.08774> [Último acceso: 22 de julio de 2025].
19. OpenAI. GPT-3 Playground; 2020. Disponible en: <https://platform.openai.com/playground> [Último acceso: 22 de julio de 2025].
20. Cloud G. Cloud Vision API; 2021. Disponible en: <https://cloud.google.com/vision> [Último acceso: 18 de julio de 2025].
21. Microsoft. Microsoft Azure AI; 2017. Disponible en: <https://azure.microsoft.com/en-us/services/cognitive-services> [Último acceso: 20 de julio de 2025].
22. Amodei DO. Concrete Problems in AI Safety. [arXiv, Preprint]; 2016.
23. Chen MM. Big data: a survey. *Mobile Netw Appl*. 2014;19:171-209.
24. Piccinini G, Bahar S. Neural computation and the computational theory of cognition. *Cogn Sci*. 2013;37:453-88.
25. Moor JH. The Dartmouth college artificial intelligence conference: the next fifty years. *AI Mag*. 2006;27:87-91.
26. McCulloch WS, Pitts W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bull Math Biophys*. 1943;4:115-33.
27. Ertel W. Introduction to Artificial Intelligence. Berlin: Springer; 2024.
28. Bundy AC. Introduction to 'cognitive artificial intelligence'. *Philos Trans Royal Soc A*. 2023;381:2.
29. Manca V. Artificial neural network learning, attention, and memory. *Informatica*. 2024;15:387.
30. Lenci A, Padó S. Editorial: perspectives for natural language processing between AI, linguistics and cognitive science. *Front Artif Intell*. 2024;5:1059998.
31. Capraro VD, Di Paolo R, Perc M, Pizzoli V. Language-based game theory in the age of artificial intelligence. *J Roy Soc Inter*. 2024;21:20230720.

32. Sharma S. The role of artificial intelligence in modern electrical engineering: applications and challenges. *J Adv Res Electr Eng Technol*. 2024;7:31-8.
33. Bellman R. *An Introduction to Artificial Intelligence: Can Computers Think?* Massachusetts: Boyd and Fraser Publishing Company; 1978.
34. Charniak E. *Introduction to Artificial Intelligence*. Boston: Addison-Wesley; 1985.
35. Hagueland T. *Artificial Intelligence: Machines with Minds*. Berlin: Springer-Verlag; 1985.
36. Rich E, Knight K. *Artificial Intelligence*. India: McGraw-Hill; 1991.
37. Winston PH. *Artificial Intelligence*. Boston: Addison-Wesley; 1992.
38. Nilsson NJ. *Artificial Intelligence: A New Synthesis*. United States: Kaufmann; 1998.
39. Poole DM. *Computational Intelligence: A Logical Approach*. Oxford: Oxford University Press; 1998.
40. Kurzweil R. *The Age of Spiritual Machines: When Computers Exceed Human Intelligence*. Sweden: Viking; 1999.
41. Zendesk. *Deep Learning vs. Machine Learning: What's the Difference?* Zendesk Blog; 2025. Disponible en: <https://www.zendesk.co.uk/blog/machine-learning-and-deep-learning> [Último acceso: 20 de julio de 2025].
42. Shaban W. Insight into breast cancer detection: new hybrid feature selection method. *Neural Comput Appl*. 2022;35:6831-53.
43. Kuo CY, Liu CW, Lai CH, Kang JH, Tseng SH, Su EC. Prediction of robotic neurorehabilitation functional ambulatory outcome in patients with neurological disorders. *J Neuroeng Rehabil*. 2021;18:174.
44. Jahwar AF, Ameen SY. A review on cybersecurity based on machine learning and deep learning algorithms. *J Soft Comput Data Mining*. 2021;2:14-25.
45. Toche-Tchio GM, Kenfack J, Kassegne D, Menga FD, Ouro Djobo SS. A comprehensive review of supervised learning algorithms for the diagnosis of photovoltaic systems, proposing a new approach using an ensemble learning algorithm. *Appl Sci*. 2024;14:2072.
46. Eckhardt CM, Madjarova SJ, Williams RJ, Ollivier M, Karlsson J, Nwachukwu BU. Unsupervised machine learning methods and emerging applications in healthcare. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2023;31:376-81.
47. Abdellatif A, Mhaisen N, Mohamed A, Erbad A, Guizani M. Reinforcement learning for intelligent healthcare systems: a review of challenges, applications, and open research issues. *IEEE Int Things J*. 2023;10:21982-2007.
48. Mishra RK, Reddy GY, Pathak H. The understanding of deep learning: a comprehensive review. *Math Probl Eng*. 2021;2021:5548884.
49. Chen X, Wang X, Zhang K. Recent advances and clinical applications of deep learning in medical image analysis. *J Can Res Clin Oncol*. 2021;147:1063-75.
50. Murotzhonovich T. Introduction to artificial neural networks. *Web Synerg Int Interdiscip Res J*. 2023;2:198-202.
51. Montesinos López OA, Montesinos López A, Crossa J. *Multivariate Statistical Machine Learning Methods for Genomic Prediction*. Cham, CH: Springer; 2022. Ch. 10. *Fundamentals of Artificial Neural Networks and Deep Learning*; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk583971>
52. Schmidgall SZ. Brain inspired learning in artificial neural networks: a review. *APL Mach Learn*. 2024;2:1-18.
53. Scabini L, Bruno O. Structure and Performance of Fully Connected Neural Networks: Emerging Complex Network Properties. *Arxiv*; 2021. Disponible en: <https://arxiv.org/abs/2107.14062> [Último acceso: 22 de julio de 2025].
54. Agliari EA. Generalized Hetero-Associative Neural Networks. [arXiv Preprint]; 2024.
55. Gennatas ED, Chen JH. Artificial intelligence in medicine: past, present, and future. In: Xing L, Giger ML, Min JK, editors. *Artificial Intelligence in Medicine*. Netherlands: Academic Press; 2021. p. 3-18.
56. Greenhill A, Edmunds B. A primer of artificial intelligence in medicine. *Tech Innovations Gastrointest Endosc*. 2020;22:85-9.
57. Mansouri S. Application of neural networks in the medical field. *J Wireless Mobile Netw Ubiquit Comput Depend Appl*. 2023;14:69-81.
58. Miotto RW. Deep learning for healthcare: review, opportunities and challenges. *Brief Bioinform*. 2022;1236-46.
59. Ramezani M, Takian A, Bakhtiari A, Rabiee HR, Fazaali AA, Sazgarnejad S. The application of artificial intelligence in health financing: a scoping review. *Cost Eff Resour Alloc*. 2023;21:83.
60. Abut S, Okut H, Zackula R, Kallail K. Deep neural networks and applications in medical research. In: Domínguez-Morales M, Civit-Masot J, Muñoz-Saavedra L, Damaševičius R, editors. *Deep Learning Recent Findings and Research*. Vol. 1. London: IntechOpen; 2023.
61. Rubinstein B, Matos S. Value creation for healthcare ecosystems through artificial intelligence applied to physician-to-physician communication: a systematic review. *Neural Process Lett*. 2025;57:6.
62. Squires M, Tao X, Elangovan S, Gururajan R, Zhou X, Acharya U, et al. Deep learning and machine learning in psychiatry: a survey of current progress in depression detection, diagnosis and treatment. *Brain Inform*. 2023;10:10.
63. Razavi M, Ziyadidegan S, Mahmoudzadeh A, Kazeminasab S, Baharlouei E, Janfaza V, et al. Machine learning, deep learning, and data preprocessing techniques for detecting, predicting, and monitoring stress and stress-related mental disorders: scoping review. *JMIR Ment Health*. 2024;11:53714.
64. Ding Y, Zhang H, Qiu T. Deep learning approach to predict autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2024;28:24(1):1-10.
65. Caicedo RW, Soriano JM. Assessment of supervised classifiers for the task of detecting messages with suicidal ideation. *Heliyon*. 2020;6:e04412.
66. Huang W, Shu N. AI-powered integration of multimodal imaging in precision medicine for neuropsychiatric disorders. *Cell Rep Med*. 2025;6:102132.
67. Bardeci M, Ip C, Olbrich S. Deep learning applied to electroencephalogram data in mental disorders: a systematic review. *Biol Psychol*. 2021;162:108117.
68. Menne F, Dörr F, Schröder J, Tröger J, Habel U, König A, et al. The voice of depression: speech features as biomarkers for major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2024;24:794.
69. Durstewitz D, Koppe G, Meyer-Lindenberg A. Deep neural networks in psychiatry. *Mol Psychiatry*. 2019;24:1583-98.
70. Sun J, Lu T, Shao X, Han Y, Xia Y, Zheng Y, et al. Practical AI application in psychiatry: historical review and future directions. *Mol Psychiatry*. 2025;30:4399-4408.
71. Wang R, Bashyam V, Yang Z, Yu F, Tassoulou V, Chintapalli SS, et al. Applications of generative adversarial networks in neuroimaging and clinical neuroscience. *NeuroImage*. 2023;269:119898.
72. Sun QA. *Explainable Artificial Intelligence for Medical Applications: A Review*. [arXiv Preprint]; 2024.
73. Morley J, Machado CC, Burr C, Cows J, Joshi I, Taddeo M, et al. The ethics of AI in health care: a mapping review. *Soc Sci Med*. 2020;260:113172.
74. Leslie D. *Understanding Artificial Intelligence Ethics and Safety: A Guide for the Responsible Design and Implementation of AI Systems in the Public Sector*. Geneva: Zenodo; 2024.
75. Wang DJ, Jin R, Shieh CC, Ng AY, Pham H, Dugal T, et al. Real world validation of an AI-based CT hemorrhage detection tool. *Front Neurol*. 2023;14:117723.
76. May K. What is Artificial Intelligence? NASA; 2024. Disponible en: <https://www.nasa.gov/what-is-artificial-intelligence>
77. Brown S. *Machine Learning, Explained*. MIT Sloan; 2021. Disponible en: <https://mitsloan.mit.edu/ideas-made-to-matter/machine-learning-explained>
78. Han SH, Kim KW, Kim S, Youn YC. Artificial neural network: understanding the basic concepts without mathematics. *Dement Neurocogn Disord*. 2018;17:83-9.
79. Zemim. *Deep Neural Network (DNN) Explained*. Medium; 2024. Disponible en: <https://medium.com/@zemim/deep-neural-network-dnn-explained-0f7311a0e869>
80. Wood T. *Convolutional Neural Network*. DeepAI; 2019. Disponible en: <https://deepai.org/machine-learning-glossary-and-terms/convolutional-neural-network>
81. Stryker C. What is a Recurrent Neural Network (RNN)? IBM; 2025. Disponible en: <https://www.ibm.com/think/topics/recurrent-neural-networks>
82. Keldenich T. What is a GAN in Deep Learning? Understand Easily Now. *Inside Machine Learning*; 2021. Disponible en: <https://inside-machinelearning.com/en/what-is-a-gan-deep-learning>
83. Sheldon R. What is a Perceptron? What is. TechTarget; 2024. Disponible en: <https://www.techtarget.com/whatis/definition/perceptron>
84. Chen M. What is Big Data? Oracle; 2024. Disponible en: <https://www.oracle.com/big-data/what-is-big-data>

Movimientos coreiformes asociados a uso de circulación extracorpórea en paciente adulto sometido a cirugía cardíaca: reporte de caso

Choreiform movements associated with the use of extracorporeal circulation in an adult patient undergoing cardiac surgery: case report

Mariana C. Ortiz-Hernández¹, Yessica García-Baltazar², Paola P. Soto-Sánchez^{2*},
Alejandro Ibarra-Orozco² y Ximena Morales-Zarazúa³

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro; ²Unidad de Cuidados Intensivos Adultos, Hospital General de Querétaro; ³Facultad de Enfermería, Universidad Autónoma de Querétaro. Santiago de Querétaro, Qro., México

Resumen

La corea o movimientos coreiformes asociados al tiempo prolongado de circulación extracorpórea es más común en niños, siendo limitados los casos presentados en adultos. Se manifiestan como movimientos de contorsión fluidos y aleatorios que pueden afectar la cara, el cuello o las extremidades con aparición dentro de los primeros 3 a 12 días posterior a la cirugía cardíaca. Actualmente las causas no están claras, los síntomas podrían ser secundarios a lesiones focales a nivel de los núcleos de la base. No existe un tratamiento específico para esta afección, este solo va dirigido a la sintomatología. Presentamos el caso de un paciente de sexo masculino de 68 años de edad quien inició con movimientos coreiformes en miembro inferior derecho tres días posterior a cirugía cardíaca de recambio valvular aórtico.

Palabras clave: Movimientos coreiformes. Circulación extracorpórea. Cirugía cardíaca. Reporte de caso.

Abstract

Chorea or choreiform movements associated with prolonged extracorporeal circulation time are more commonly observed in children, with only a limited number of cases reported in adults. These movements are characterized by fluid, random, and contorted motions that may affect the face, neck, or limbs, typically appearing within 3 to 12 days following cardiac surgery. Although the exact etiology remains unclear, the symptoms are believed to be secondary to focal lesions in the basal ganglia. Currently, there is no specific treatment for this condition, and management is primarily symptomatic. We present the case of a 68-year-old male who developed choreiform movements in his right lower limb three days after undergoing aortic valve replacement surgery.

Keywords: Choreiform movements. Extracorporeal circulation. Cardiac surgery. Case report.

*Correspondencia:

Paola P. Soto-Sánchez
E-mail: paopatysotosan@gmail.com

Fecha de recepción: 21-05-2025
Fecha de aceptación: 22-08-2025
DOI: 10.24875/ANC.25000036

Disponible en línea: 04-11-2025
Arch Neurocién (Mex). 2026;31(3):143-147
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 presencia de corea o movimientos coreiformes posteriores a una cirugía cardíaca se ha descrito como una complicación principalmente en población pediátrica. En adultos se trata de una entidad poco frecuente, también conocida como corea posbomba¹.

Durante el procedimiento quirúrgico se emplea un soporte cardiopulmonar que deriva el flujo sanguíneo hacia un circuito externo al cuerpo con el objetivo de mantener la circulación y la perfusión sistémica². Este método, conocido como circulación extracorpórea (CEC), se acompaña del uso de pinzamiento aórtico e hipotermia profunda (temperatura menor de 25 °C) para detener el flujo sanguíneo cardíaco durante la intervención³. Los tiempos prolongados de exposición a estos factores se han asociado con la aparición de movimientos coreiformes en el periodo postoperatorio^{1,3}.

Aunque las causas de esta complicación neurológica no están claras, se ha propuesto que podría ser secundaria a lesiones focales en los núcleos de la base. Una de las hipótesis planteadas es de origen hipóxico-isquémico, la cual sugiere una disminución del flujo sanguíneo transoperatorio. Otra hipótesis explica que el daño es consecuencia del trauma mecánico de los eritrocitos durante la CEC y recientemente se ha atribuido a un mecanismo relacionado con la neuroinflamación⁴⁻⁶.

Los síntomas se presentan generalmente dentro de los primeros 3 a 12 días posteriores a la cirugía cardíaca y se caracterizan por movimientos de contorsión, fluidos y aleatorios que pueden afectar la cara, el cuello o las extremidades^{3,7}. En la mayoría de los casos son transitorios y reversibles, mostrando mejoría o resolución total en semanas o meses.

La falta de biomarcadores específicos convierte en un reto establecer un diagnóstico certero, debiéndose descartar causas metabólicas como la hiperglucemia y trastornos hidroelectrolíticos relacionados con el magnesio, así como la corea de Sydenham, dentro del diagnóstico diferencial^{6,8}.

Actualmente no existe un tratamiento específico, y solo va dirigido a la sintomatología. Estudios recientes sugieren el uso de esteroides, mientras que en otros casos reportados utilizaron haloperidol y tetrabenzina^{4,9,10}; sin embargo, cuando los movimientos son refractarios al tratamiento se ha empleado la estimulación cerebral profunda, con disminución de estos¹¹.

Con el objetivo de ampliar el conocimiento sobre las secuelas neurológicas tras una cirugía cardiovascular y que sirva de base para futuras investigaciones que ayuden a esclarecer su causa y tratamiento, presentamos

el caso de un paciente de sexo masculino de 68 años, quien inició con movimientos coreiformes en miembro inferior derecho tres días posteriores a cirugía cardíaca de recambio valvular aórtico.

Método

El presente manuscrito se elaboró siguiendo las recomendaciones de las guías SAGER y EQUATOR, con el objetivo de garantizar la transparencia, integridad ética y calidad en la presentación del caso clínico. Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos: PubMed, ScienceDirect y Google Académico, en los cuales se encontraron 10 artículos en los que se reportan casos de presencia de movimientos coreiformes relacionados con cirugías cardiovasculares.

Presentación del caso

Paciente de sexo masculino de 68 años, quien presentó movimientos coreiformes en miembro inferior derecho tres días posteriores a segunda cirugía cardíaca de recambio valvular aórtico. Dentro de los antecedentes patológicos de importancia: es hipertenso de 3 meses de diagnóstico, con tratamiento médico; en febrero del 2024 se realizó cirugía cardíaca por insuficiencia aórtica grave, colocando válvula biológica de 21 mm; presentó a los 3 meses datos compatibles con endocarditis infecciosa, ameritando reintervención. Durante este segundo procedimiento quirúrgico se realizó recambio de válvula aórtica con colocación de válvula mecánica de 21 mm, encontrando múltiples vegetaciones secundarias a endocarditis protésica valvular por *Staphylococcus epidermidis*. La cirugía se realizó bajo anestesia general balanceada, con hipotermia leve condicionada a temperatura corporal de 32-34 °C. El tiempo de CEC fue de 216 minutos y el pinzamiento aórtico de 173 minutos, terminando sin presentar complicaciones peri- o postoperatorias inmediatas a la cirugía. Tres días posteriores a la cirugía el paciente inició con movimientos de tipo coreiforme en miembro inferior derecho, con características de contorsión que aumentaban al realizar movimientos voluntarios y al estrés (Video suplementario 1), disminuían al dormir y cedían ligeramente a voluntad, generando limitación para la bipedestación y la marcha. Como dato adicional, en la exploración física se encontró hiperreflexia de la extremidad afectada, así como fuerza y sensibilidad conservada, sin presentar alguna otra alteración motora. Se solicita tomografía computarizada al sexto día, sin encontrar alteraciones de

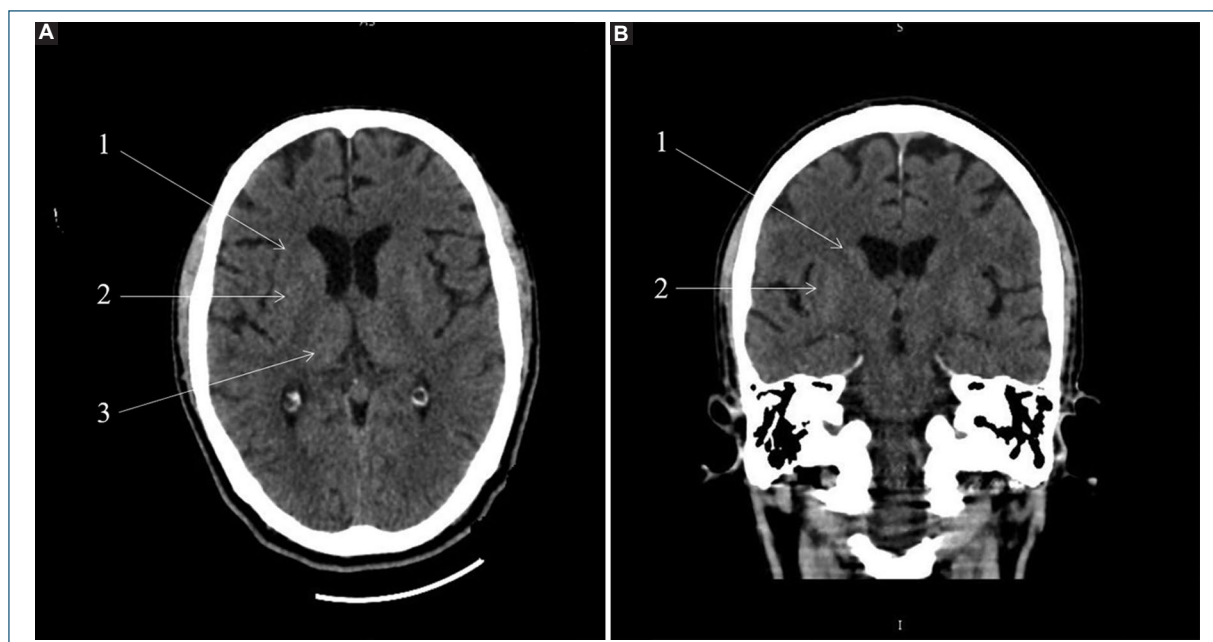


Figura 1. **A:** tomografía computarizada cerebral en corte axial a nivel de núcleos de la base que no muestra lesiones relevantes en 1) núcleo caudado, 2) núcleo lentiforme ni 3) tálamo. **B:** tomografía computarizada cerebral en corte coronal a nivel de núcleos de la base que no muestra lesiones relevantes en 1) núcleo caudado ni 2) núcleo lentiforme.

importancia (Fig. 1), no se realizó resonancia magnética debido al material de acero inoxidable utilizado en la esternotomía. Los estudios de laboratorio que se incluyeron fueron: biometría hemática, función renal, química sanguínea y función hepática, dentro de los cuales no se encontraron cambios significativos. También se descartó el consumo de neurolépticos u otros bloqueantes dopaminérgicos. Se inició tratamiento fisioterapéutico al segundo día posterior al comienzo de los síntomas dirigido a la recuperación funcional de la bipedestación y deambulación. El tratamiento farmacológico se inició al octavo día a base de haloperidol 5 mg cada 8 horas y se suspendió al tercer día de su inicio, mostrando mejoría de los movimientos (Video suplementario 2).

Discusión

La corea asociada a CEC es una complicación rara en adultos, se presenta de manera más frecuente en niños durante «cirugías a corazón abierto». Los mecanismos relacionados aún se desconocen; sin embargo, se han considerado como factores de riesgo la duración del pinzamiento aórtico, el tiempo de CEC y la hipotermia profunda⁴.

Los primeros reportes de corea en niños se registraron alrededor de la década de 1960, mientras que en adultos se documentaron a partir de los años 2000¹². Hasta la fecha se han encontrado 19 casos en adultos relacionados con cirugías cardíacas mayores como endarterectomía pulmonar, disección de aneurisma aórtico y con mayor frecuencia en reemplazo de válvula aórtica⁴.

Iqbal et al. (2024) presentaron un caso de corea generalizada con sospecha diagnóstica inicial de encefalopatía, que progresó a movimientos anormales de corea-balismo frontal, bucolingual, axial y apendicular. Explican que la posible causa podría deberse a un mecanismo de neuroinflamación primario o sistémico, resultado de un aumento de las citocinas proinflamatorias en la sangre como consecuencia del uso de CEC, la hipoxia y la inmunosupresión por el uso de una válvula bovina^{6,12}.

Una revisión sistemática describió 11 casos en los que se presentaron otras manifestaciones neurológicas, tales como agitación, déficit cognitivo y alteraciones en el habla, junto con los movimientos coreiformes generalizados. Este estudio respalda la hipótesis de disminución del flujo sanguíneo durante la CEC como causa de las lesiones encontradas en los núcleos de

la base en los estudios de imagen; sin embargo, no todos los casos descritos mostraron anomalías en la resonancia magnética⁴.

A diferencia de los casos anteriores nuestro paciente mostró movimientos focales de tipo coreiforme en miembro inferior derecho con las características antes descritas, convirtiéndolo en una manifestación atípica¹³.

Dentro del diagnóstico diferencial se descartó la corea de Sydenham, que es la causa más común en niños, principalmente tras una infección por estreptococo betahemolítico del grupo A (GABHS)⁷. Así como otras causas menos frecuentes, como la hiperglucemia y la hipomagnesemia^{14,15}. Una limitación del presente caso es que, ante la ausencia de resonancia magnética, no se descarta una lesión estructural como causa de la corea.

El factor más relevante para el desarrollo de los movimientos coreiformes en este caso fue el tiempo prolongado de CEC y pinzamiento aórtico, siendo casi dos veces mayor que el promedio. Algunos estudios mencionan un tiempo promedio entre 90 y 130 minutos de CEC, mientras que un periodo mayor a 150 minutos de pinzamiento aórtico se ha asociado con mayor riesgo de efectos adversos¹⁶.

Cabe destacar que, a diferencia de otros estudios en los cuales se brindó únicamente tratamiento farmacológico, este caso se complementó con intervención fisioterapéutica guiada a la recuperación funcional, resaltando la importancia del manejo multidisciplinario.

Conclusión

La corea o movimientos coreiformes en adultos es una entidad diagnóstica muy poco frecuente que debe considerarse en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con antecedente de tiempo de CEC prolongado. Aunque no existe tratamiento actualmente, el desconocimiento de esta afección impacta en el pronóstico de los pacientes al limitar su funcionalidad, su calidad de vida y su evolución. Por lo tanto, es importante ofrecer de manera oportuna un manejo multidisciplinario, así como la realización de futuros estudios para determinar su causa e intervenciones tempranas. En este contexto, se enfatiza la necesidad de una mayor documentación y reporte sistemático de casos en población adulta, lo cual permitirá enriquecer la literatura científica y optimizar la toma de decisiones clínicas en escenarios similares.

Agradecimientos

Agradecemos a los colegas que contribuyeron y se involucraron en el desarrollo del caso.

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron de forma equitativa para producir este artículo según la taxonomía CRediT.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

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

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

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

Material suplementario

El material suplementario está disponible en DOI: 10.24875/ANC.25000036. Estos datos son proporcionados por el autor de correspondencia y se publican *online* en beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad exclusiva de los autores.

Referencias

1. Khan A, Hussain N, Gosalakal J. Post-pump chorea: choreoathetosis after cardiac surgery with hypothermia and extracorporeal circulation. *J Pediatr Neurol.* 2012;10(1):57-61.
2. Holman WL, Timpa J, Kirklin JK. Origins and evolution of extracorporeal circulation: JACC historical breakthroughs in perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(16):1606-22.

3. Ahn JH, Song J, Choi I, Youn J, Cho JW. Risk factors and prognosis of adult-onset post-pump chorea. *J Neurol Sci.* 2021;422:117322.
4. Mánez Miró JU, Vivancos Matellano F. Corea tras circulación extracorpórea en adultos: breve revisión a propósito de un caso. *Neurología.* 2020; 35(7):519-21.
5. Popkirov S, Schlegel U, Skodda S. Is postoperative encephalopathy with choreoathetosis an acquired form of neuroacanthocytosis? *Med Hypotheses.* 2016; 89:21-3.
6. Iqbal M, Zaman M, Ojha N, Gau YA, Young EI. The known and unknown of post-pump chorea: a case report on robust steroid responsiveness implicating occult neuroinflammation. *Front Immunol.* 2024;15:1458022.
7. Rossi E, Tardivo I, Cortesia I, Strano C, Davitto B, Spada M, et al. Beyond Streptococcus: an essential work-up for differential diagnosis of pediatric chorea. *Ital J Pediatr.* 2024;11:1060.
8. Hu Y, Zhou Y, Yi F, Yao L, Xu H, Zhou L. Clinical characteristics of hemichorea associated with non-ketotic hyperglycemia in 3 patients: case report and literature review. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2017;42(11):1341-7.
9. Passarin MG, Romito S, Avesani M, Alessandrini F, Petrilli G, Santini F, et al. Late-onset choreoathetotic syndrome following heart surgery. *Neurol Sci.* 2010;31(1):95-7.
10. Saft C, Reber D, Streuer M, Andrich J. Post pump chorea in a 77-year-old male. *Neurol Sci.* 2011;32(4):699-701.
11. Aoyagi K, Higuchi Y, Okahara Y, Yakufujiang M, Matsuda T, Yamanaka Y, et al. Effects of bilateral pallidal deep brain stimulation on chorea after pulmonary thromboendarterectomy with deep hypothermia and circulatory arrest: a case report. *Acta Neurochir (Wien).* 2018;160(2):393-5.
12. Gomes R. Post pump chorea: an untold mystery. *J Cardiovas Cardiol.* 2025;3(1):1-4.
13. Bisciglia M, London F, Hulin J, Peeters A, Ivanoiu A, Jeanjean A. Choreoathetotic syndrome following cardiac surgery. *J Clin Anesth.* 2017;36:59-61.
14. Ilic A, Semnic M, Stefanovic D, Galic V, Zivanovic Z. Chorea hyperglycemia basal ganglia syndrome-a rare case of bilateral chorea-ballismus in acute non-ketotic hyperglycemia. *Ann Indian Acad Neurol.* 2021;24(5):824-6.
15. Zheng J, Wu X. Chorea: an unusual manifestation of endocrine diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1155638.
16. Flores-Boniche A, Solano-Arce J, Zeledón-Sánchez F, Méndez-Jiménez E, Alvarado-Arce M, Induni-López E, et al. Relación entre el tiempo de circulación extracorpórea y el pinzamiento aórtico con diferentes variables de evolución postquirúrgicas. *Acta Médica Costarricense.* 2020;62(4):166-73.