Volumen 24, Número 2
Julio-Diciembre 2024

REVISTA Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias

ALAN
Asociación Latinoamericana de Neuropsicología

EDITOR FUNDADOR
Alfredo Ardila†

EDITOR
Esmeralda Matute

EDITOR TÉCNICO-ADMINISTRATIVO
Gabriela Castillo-Parra

Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias, volumen 24, núm. 2, julio-diciembre del 2024, es una publicación digital semestral, editada por la Asociación Latinoamericana de Neuropsicología (ALAN, A.C.), con domicilio para recibir notificaciones en Colomos núm. 2390, interior 85, colonia Providencia, C.P. 44630, Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 3338174383

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

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

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

Responsable de la última actualización de este número: Dra. Gabriela Castillo Parra, Editor Técnico-administrativo, Colomos núm. 2390, interior 85, colonia Providencia, C.P. 44630, Guadalajara, Jalisco, México. Fecha de la última modificación: 29 de noviembre del 2024. Tamaño del archivo: 1.85 MB.

In Memoriam

Francisco Javier Lopera Restrepo

(10 de junio de 1951 – 10 de septiembre de 2024)

El Doctor Francisco Javier Lopera Restrepo falleció el martes 10 de septiembre en su apacible casa finca, Monte Delfos, situada en el corregimiento de San Antonio de Prado, al sur de la ciudad de Medellín, departamento de Antioquia, Colombia. La causa de su muerte fue un agresivo melanoma, que hizo metástasis al cerebro en menos de tres meses. El nombre de su casa era una referencia a lo que él consideraba el sitio más hermoso del mundo en Grecia. También a su trabajo inicial en las ciencias humanas de la introspección y la interpretación subjetiva; el oráculo que dio origen a los mitos del rey Edipo, uno de los paradigmas más fuertes del psicoanálisis.

El Doctor Lopera Restrepo había nacido el 10 de junio de 1951, en el corregimiento de Aragón, municipio de Santa Rosa de Osos, departamento de Antioquia, Colombia. Fue el cuarto hijo de doña Blanca Elena Restrepo y Luis Emilio Lopera. Era el mayor de los varones de los 13 hermanos Lopera-Restrepo, una típica familia extensa de campesinos de las montañas de Antioquia. Estudió su escuela primaria en una escuela pública del municipio de Yarumal – Antioquia, luego en el seminario de Santa Rosa de Osos – Antioquia, y los culminó como uno de los bachilleres más brillantes del Colegio San Carlos de Medellín. Obtuvo su ingreso a la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia con el 2º mejor examen de su cohorte, distinguiéndose como un estudiante excepcional.

El Doctor Lopera dedicó más de 45 años de su vida a la docencia en la Universidad de Antioquia. Su actividad académica la inició como instructor de laboratorio de biología y como monitor de filosofía y psicoanálisis, cuando era apenas un estudiante de sexto semestre de medicina. Se graduó de médico general en 1979. Hizo su especialidad en neurología en la Universidad de Antioquia, entre 1981 y 1984. Su innovador y meritorio trabajo de grado fue titulado *"Características neurolingüísticas de las afasias en Colombia",* orientado por su mentor el Doctor Alfredo Ardila Ardila. De esta investigación derivó su primer libro científico *"El Lenguaje*" publicado en 1987 (Bustamante et al., 1987). Después de terminar su especialización hizo un posgrado en neuropsicología infantil en la Universidad Católica de Lovaina, Bélgica. A su regreso se reintegró a la Universidad de Antioquia como docente investigador de neurología, oficio que desempeñó con dedicación absoluta hasta un mes antes de su fallecimiento.

En 1993 creo el Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA), para dedicarse de lleno a la investigación. Su portentoso trabajo de investigación giró alrededor del estudio de la genealogía más extensa del mundo sobre la enfermedad de Alzheimer familiar precoz. Su mayor aporte a la neurología cognitiva fue el concepto de los genes protectores contra la enfermedad de Alzheimer (Lopera et al., 1994, 1997; Quiroz et al., 2024), que le mereció el premio Potankim de la Academia Americana de Neurología 2024.

Por la labor exitosa de su fructífera vida como docente investigador, el Doctor Francisco Lopera recibió el premio Príncipe de Asturias al desarrollo científico y la investigación (2006), el premio canadiense al Gran Reto (2012), el premio de la Fundación MetLife a la Investigación Médica (2014), además de los Premios a la Investigación Universidad de Antioquia (2004, 2011). También se le otorgó el Doctorado Honoris Causa en Ciencias Naturales de la Universidad Simón Bolívar de Barranquilla (2014) y recibió el Escudo de Antioquia, categoría oro en el año 2023. Su última distinción en vida fue el Nutabe de Oro como Santarrosano ilustre de Aragón, su tierra natal, entregado el 15 de agosto de 2024.

Queda el gran reto a las nuevas generaciones de seguir el gran legado académico y de investigación que sembró el Doctor Francisco Javier Lopera en el GNA, una exitosa empresa de generación de conocimientos en neurociencias cognitivas a nivel mundial.

Referencias

Bustamante, J., Lopera F., y Rojas, J. (Eds). (1987). *El lenguaje.* Editorial Prensa Creativa.

Lopera, F., Arcos, M., Madrigal, L., Kosic, K., Cornejo, W., y Ossa, J. (1994). Demencia tipo Alzheimer con agregación familiar en Antioquia, Colombia. *Acta Neurol Colombiana, 10*(4):173-187.

Lopera, F., Ardilla, A., Martínez, A., Madrigal, L., Arango-Viana, J. C., Lemere, C. A., Arango-Lasprilla, J. C., Hincapíe, L., Arcos-Burgos, M., Ossa, J. E., Behrens, I. M., Norton, J., Lendon, C., Goate, A. M., Ruiz-Linares, A., Rosselli, M., y Kosik, K. S. (1997). Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. *JAMA, 277*(10), 793–799.

Quiroz, Y. T., Aguillon, D., Aguirre-Acevedo, D. C., Vasquez, D., Zuluaga, Y., Baena, A. Y., Madrigal, L., Hincapié, L., Sanchez, J. S., Langella, S., Posada-Duque, R., Littau, J. L., Villalba-Moreno, N. D., Vila-Castelar, C., Ramirez Gomez, L., Garcia, G., Kaplan, E., Rassi Vargas, S., Ossa, J. A., Valderrama-Carmona, P., … Arboleda-Velasquez, J. F. (2024). APOE3 christchurch heterozygosity and autosomal dominant Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine, 390*(23), 2156–2164. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308583

David Pineda-Salazar, MD., PhD.
Profesor de Neurología y Neuropsicología
GNA – GRUNECO
Facultad de Medicina
Universidad de Antioquia
ORCID # 0000-0002-1080-4796

Contenidos

Vol. 24 Nº2
Julio-Diciembre 2024

In Memoriam Dr. Francisco Javier Lopera Restrepo
David Pineda-Salazar

I **Presentación**
Esmeralda Matute

1 **Perfil Neuropsicológico en un Caso de Síndrome de Calcinosis Bilateral Estriato-Pálido-Dentada Secundario a Hipoparatiroidismo**
Neuropsychological Profile in a Case of Bilateral Striatal-Pale-Dentate Calcinosis Syndrome Secondary to Hypoparathyroidism
Camilo Andrés Granja Osorio y Olga Lucia Martínez Cruz

21 **Estudio Comparativo de las Funciones Ejecutivas en Niños y Adolescentes Entre 6 y 17 Años con y sin Antecedentes de Consumo de Marihuana**
Comparative Study of Executive Functions in Children and Adolescents Between 6 and 17 Years with and without a History of Marijuana Use
Camilo Andrés Granja Osorio, Bladimir Illes Chaves, Dimanesa Blandón Perea

45 **Asociación entre los Hábitos y el Estrés Percibido y el Fisiológico en Estudiantes Universitarios Antes y Durante Exámenes**
Effect of Habits on Perceived and Physiological Stress in University Students Before and During Exams
Oscar Uriel Castillo Aldana y Mayra Linné Almanza Sepúlveda

63 **Evaluación de la Movilidad en Ratones con Trasplante de Glía Envolvente Olfatoria en la Corteza Retrosplenial**
Assessment of Locomotion in Mice with Olfactory Ensheathing Cells Transplantation in the Retrosplenial Cortex
Tania Campos Ordoñez, Frida Margarita Pantoja Martínez, Nidia Jannette Carrillo González, Jonathan Buriticá, Graciela Gudiño Cabrera

Presentación

El segundo número del Volumen 24 de la *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* incluye cuatro artículos de muy diversa temática y origen buscando con ello llegar a lectores de intereses variados. En el primero de ellos, *Perfil Neuropsicológico en un Caso de Síndrome de Calcinosis Bilateral Estriato-Pálido-Dentada Secundario a Hipoparatiroidismo*, Camilo Andrés Granja Osorio y Olga Lucia Martínez Cruz describen de manera profunda y detallada las características neuropsicológicas de una mujer de 42 años que presenta este raro padecimiento. El segundo artículo, de Camilo Andrés Granja Osorio, Bladimir Illes Chaves y Dimanesa Blandón Perea titulado *Estudio Comparativo de las Funciones Ejecutivas en Niños y Adolescentes entre 6 y17 Años con y sin Antecedentes de Consumo de Marihuana* indaga el efecto que tiene el consumo de marihuana a estas edades sobre el desarrollo de los procesos ejecutivos y la edad como modulador de este efecto. Los resultados del tercer artículo titulado *Asociación Entre los Hábitos y el Estrés Percibido y el Fisiológico en Estudiantes Universitarios Antes y Durante Exámenes,* Oscar Uriel Castillo Aldana y Mayra Linné Almanza Sepúlveda destacan la importancia de mejorar la calidad del sueño y alimentación para reducir el estrés e incrementar su bienestar en los estudiantes.

Finalmente, el artículo que lleva como título *Evaluación de la Locomoción en Ratones con Trasplante de Glía Envolvente Olfatoria en la Corteza Retrosplenial cierra este número.* En el estudio desarrollado por Tania Campos Ordoñez, Frida Margarita Pantoja Martínez, Nidia Jannette Carrillo González, Jonathan Buriticá, Graciela Gudiño Cabrera, encuentran que el trasplante de glía envolvente en la corteza retrosplenial no afecta la movilidad en ratones adultos.

Pensamos que este número de la revista permitirá a nuestros preciados lectores reflexionar sobre diferentes enfoques a incursionar en el campo de las neurociencias cognitivas para comprender la relación cerebro-conducta-cognición.

Esmeralda Matute
Editora

Perfil Neuropsicológico en un Caso de Síndrome de Calcinosis Bilateral Estriato-Pálido-Dentada Secundario a Hipoparatiroidismo

Camilo Andrés Granja Osorio y Olga Lucia Martínez Cruz

Mg. Neuropsicología Clínica, Universidad San Buenaventura. Bogotá, Colombia.

Nota de Autor

Camilo Andrés Granja Osorio https://orcid.org/0000-0002-4388-3101

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a Camilo Andrés Granja Osorio. Calle 90 sur # 6A – 09 localidad de Usme. Bogotá D.C., Colombia. Teléfono: (+57 315 816 26 51. Correo electrónico: camilogranja1711@gmail.com

Resumen

La Calcinosis bilateral estrato pálido-dentada (BSPDC) es una enfermedad rara que inicia en la cuarta década y se manifiesta por calcificaciones cerebrales acompañadas de síntomas motores, neuropsiquiátricos y cognitivos, la cual puede presentarse secundariamente a otras alteraciones. El objetivo del estudio fue describir el perfil neuropsicológico de una paciente de 42 años diagnosticada con BSPDC secundario a hipoparatiroidismo. La paciente ingresa por primer episodio psicótico caracterizado por ideación delirante e intentos de agresión heterosexual. El hemograma determina los bajos niveles de parathormona, vitamina D y calcio, mientras que el estudio radiológico refleja la presencia de calcificaciones bilaterales estriadas y dentadas. Los síntomas neuropsiquiátricos como ansiedad e ideación obsesiva afectan el desempeño de la atención mediante déficit en rastreo visual e impulsividad, lo que se traduce en mayores errores de omisión y comisión. A pesar del desempeño optimo en memoria de trabajo las estrategias de aprendizaje son ausentes, lo cual compromete el volumen de almacenamiento y el recobro a largo plazo. El compromiso de la atención y de aprendizaje afectan los procesos ejecutivos como fluidez verbal, la capacidad de planeación y comprometen gravemente la flexibilidad cognitiva y la memoria a largo plazo. El carácter disejecutivo del perfil concuerda con casos reportados de inicio temprano en los que las manifestaciones psiquiátricas son predominantes junto con deterioro ejecutivo ulterior en ausencia de síntomas motores. Los hallazgos reivindican la participación de estructuras estriadas y dentadas en procesos de orden superior, mientras que evaluaciones longitudinales son pertinentes para observar la prognosis de la enfermedad.

Palabras claves: calcificación estriato-palido-dentada, hipoparatiroidismo, evaluación neuropsicológica, funciones ejecutivas, perfil cognitivo disejecutivo, estudio de caso

Neuropsychological Profile in a Case of Bilateral Striatal-Pale-Dentate Calcinosis Syndrome Secondary to Hypoparathyroidism

Abstract

Bilateral strio-pallido-dentate calcinosis (BSPDC) is a rare disease that begins in the fourth decade and is manifested by cerebral calcifications accompanied by motor, neuropsychiatric, and cognitive symptoms, which can occur secondary to other alterations. The aim of the study was to describe the neuropsychological profile of a 42-year-old patient diagnosed with BSPDC secondary to hypoparathyroidism. The patient was admitted for the first psychotic episode characterized by delusional ideation and attempts at heterosexual aggression. The complete blood count determines low levels of parathormone, vitamin D, and calcium, while the radiological study reflects the presence of bilateral striated and dentate calcifications. Neuropsychiatric symptoms such as anxiety and obsessive ideation preceded attentional performance through deficits in visual tracking and impulsivity, which translates into greater errors of omission and commission. Despite the optimal performance in working memory, learning strategies are absent, which compromises the volume of storage and retrieval in the long term. The attentional and learning commitment arises from executive processes such as verbal fluency, planning capacity

and severely compromises cognitive flexibility and long-term memory. The dysexecutive nature of the profile is consistent with reported cases of early onset in which psychiatric manifestations are predominant along with subsequent executive impairment in the absence of motor symptoms. The findings vindicate the participation of striated and dentate structures in higher order processes, while longitudinal evaluations are relevant to observe the prognosis of the disease.
Keywords: cerebral calcification; hypoparathyroidism; executive functions; dysexecutive cognitive profile; case study.

Keywords: bilateral strio-pallido-dentate calcinosis, hypoparathyroidism, neuropsychological evaluation, executive functions, dysexecutive cognitive profile, case study

Perfil Neuropsicológico en un Caso de Síndrome de Calcinosis Bilateral Estriato-Pálido-Dentada Secundario a Hipoparatiroidismo

El síndrome de calcinosis bilateral estriato-pálido-dentada ([BSPDC], por sus siglas en inglés, *bilateral striatus-pale-dentate calcinosis*), antiguamente llamado síndrome de Fahr, es una enfermedad neurológica caracterizada por calcificaciones bilaterales y simétricas en regiones cerebrales involucradas en el control de los movimientos, la memoria y la ejecución de procesos cognitivos de alto orden (Aoud et al., 2018; Subedi et al., 2018). Las manifestaciones pueden abarcar desde signos motores, cognitivos y neuropsiquiátricos, con una prevalencia mayor en poblaciones latinoamericanas correspondiente a 5 por cada 10 mil habitantes (Cediel Carrillo et al., 2016). El síndrome de BSPDC puede presentarse de forma primaria asociada a alteraciones genéticas o idiopáticas, o de forma secundaria como efecto de alteraciones metabólicas o procesos infecciosos. Independientemente de la etiología, algunas manifestaciones del síndrome incluyen la presencia de alteraciones motoras que abarcan desde parkinsonismo, movimientos involuntarios, movimientos coreicos y distonía, mientras que los síntomas neuropsiquiátricos pueden abarcar desde alteraciones emocionales como ansiedad y depresión hasta síntomas relacionados con psicosis como alucinaciones y delirios acompañado de un deterioro cognitivo progresivo que puede anteceder a la presencia de las calcificaciones (Subedi et al., 2018).

Respecto a la prevalencia, en un estudio de caso realizado en la Ciudad de México, D.F., señalan que la epidemiología de esta enfermedad se presenta en esa población en una relación de 5 por cada 10.000 habitantes. Sin embargo, no se tienen datos epidemiológicos para evaluar la prevalencia de la calcificación cerebral bilateral en el territorio colombiano (Cediel et al., 2016), mientras que a nivel mundial se ha estimado una prevalencia de 1 por cada millón de habitantes (Saleem et al., 2013). Dada la baja prevalencia mundial del cuadro, son escasos los estudios orientados a exponer aspectos clínicos característicos de la enfermedad, además de una baja financiación para la investigación de la patología a nivel mundial, la BSPDC ha sido considerada como una enfermedad huérfana en diferentes países, incluso de América Latina (León Castellón et al., 2020; Saleem et al., 2013). Aunado a lo anterior, son aún más escasos los estudios en los que se ha evaluado los efectos de la enfermedad sobre el desempeño neurocognitivo de estos pacientes y de su funcionalidad en el desempeño de actividades diarias.

La BSPDC ha sido clasificada bajo dos modalidades de presentación respecto a su etiología: forma primaria y forma secundaria. Las formas primarias obedecen a manifestaciones como herencia autosómica dominante, idiopáticas y esporádicas, mientras que las formas secundarias obedecen a manifestaciones de la enfermedad como consecuencia de alteraciones principalmente metabólicas (Donzuso et al., 2019). Estudios de genoma amplio han identificado genes candidatos responsables de las manifestaciones primarias de la enfermedad: el gen transportador de soluto SLC20A2, el receptor beta del factor de crecimiento de plaquetas (RBFCP), la subunidad beta del mismo factor (SBFCP) (Volpato et al., 2009), así como el gen XPR1 (Anheim et al., 2016). Una revisión sistemática mostró que las mutaciones en SLC20A2 son las más frecuentes, encontrándose en un 54,7 % de los casos, seguido de mutaciones en la SBFCP (31, 4 %), alteraciones en RBFCP (9,5 %) y, por último, las mutaciones del gen XPR1 (4,3 %) (Batla et al., 2017). Respecto a la neuro fisiopatología, revisiones mencionan que el SLC20A2 es un gen que codifica para proteínas de trasporte de diferentes elementos. Por un lado, codifica para el transportador de fosfato inorgánico, así como para el transportador de

fosfato dependiente de sodio tipo 3, los cuales son relevantes para la adecuada homeostasis del fósforo mediante absorción celular, de manera que la alteración en este gen ocasionaría una reducción en el transporte interno de fosfato ocasionando la acumulación de calcificaciones a nivel del tálamo, los ganglios basales y la corteza prefrontal (CPF) en estudios con biomodelos (Jensen et al., 2013). Mientras que respecto al gen XPR1 también se han visto relacionados con alteraciones en el transporte exterior de los fosfatos inorgánicos derivados de la actividad celular y estaría principalmente asociado con la aparición de síntomas motores como el parkinsonismo (Anheim et al., 2016).

Por otra parte, respecto a las formas secundarias de la enfermedad, se han reportado casos de BSPDC secundarios a diversos cuadros clínicos que abarcan desde procesos infecciones a través de agentes virales como el VIH tipo 1, brucelosis y toxoplasmosis, la exposición prolongada a agentes tóxicos, así como disfunciones hormonales de la glándula tiroides (Rashid Khan et al., 2021; Swami y Kar, 2011). Respecto a estas últimas, se ha encontrado que una buena parte de los pacientes con BSPDC presentan algún tipo de disrupción paratiroidea, con una frecuencia de entre el 21,5 % y el 74 % de los casos. Aunque el síndrome puede presentarse ante diferentes formas de disfunción tiroidea como el hipoparatiroidismo, el pseudo.-hipoparatiroidismo y el hiperparatiroidismo (Kostić y Petrović, 2017), el síndrome de BSPDC secundario más común está relacionado con la presencia anticipada de hipoparatiroidismo ya que alrededor del 56 % de los pacientes con dicha alteración metabólica llegan a desarrollar BSPDC (Clarke et al., 2016).

El hipoparatiroidismo es una enfermedad autosómica dominante la cual constituye la causa más frecuente de BSPDC secundario. Se caracteriza por presentar un cuadro clínico heterogéneo que involucra hallazgos como la secreción deficiente de hormona paratiroidea, asociada con complicaciones renales caracterizadas por déficit en la síntesis de 1,25-dihidroxy vitamina D que afecta la absorción intestinal y el anabolismo de los niveles de calcio. Lo anterior, conlleva a un déficit en los niveles de paratohormona y vitamina D, junto con hipomagnesemia e hiperfosfatemia en los análisis plasmáticos de laboratorio (Bonazza et al., 2011). Los síntomas abarcan procesos fisiológicos en los que interviene el calcio, produciendo desde contracciones musculares involuntarias, pasando por arritmias cardiacas hasta disfunción renal por hipocalciuria, epilepsia y perdida de densidad ósea (Bilezikian, 2020). Otras investigaciones han reportado una alta frecuencia de trastornos emocionales como ansiedad, depresión y trastorno afectivo bipolar en pacientes con hipoparatiroidismo (Underbjerg et al., 2014).

Las manifestaciones de la BSPDC suelen comenzar entre los 40 y los 50 años de edad (Donzuso et al., 2019). Específicamente, el cuadro se basa en la presencia de acumulaciones de calcio, fosforo y otros minerales en regiones cerebrales como el globo pálido, la corona radiada, cápsula interna, el putamen, tálamo, hipocampo, núcleos dentados del cerebelo, sustancia blanca subcortical y sustancia blanca cerebelosa (Aoud et al., 2018; Jiménez-Ruiz et al., 2018; Subedi et al., 2018). Los síntomas suelen debutar con parkinsonismo, movimientos coreicos, distonía, atetosis y disquinesia orofacial en un 55% de los casos, seguido de disfunción cognitiva (39%), desordenes en el habla (36%) y sintomatología psiquiátrica especialmente de tipo psicótica (31%) (Savino et al., 2016). Estudios reportan que en los casos de inicio tardío de la BSPDC, es decir, por encima de los 60 años, son más frecuentes los síntomas de tipo motor y extrapiramidal, mientras que en los casos de inicio temprano, es decir los casos con inicio a los

40 años en promedio, los síntomas neuropsiquiátricos son el primer síntoma de alarma a través de los cuales se manifiesta el cuadro clínico (Saleem et al., 2013).

En relación con los síntomas neuropsiquiátricos, los estudios reportan que los pacientes con BSPDC de inicio temprano suelen debutar con manifestaciones psicóticas caracterizadas por delirios y alucinaciones de tipo visual y auditivo, las cuales se presentan juntamente con estados de ansiedad y síntomas disociativos (Teodoro y Oliveira, 2019), entre otros síntomas de la esfera afectiva como estado de ánimo depresivo, anhedonia, irritabilidad, deterioro cognitivo con afectación sobre el juicio y raciocinio (Calabrò et al., 2014). Otros autores mencionan que en los casos de inicio temprano los síntomas suelen debutar principalmente con cambios en la personalidad, en conjunto con episodios psicóticos y por consiguiente con estados de ansiedad que acompañan a los episodios psicóticos; sin embargo, el cuadro suele evolucionar rápidamente hacia la presencia de deterioro cognitivo con alternaciones piramidales y extrapiramidales (Aghemo et al., 2023).

Respecto al deterioro cognitivo, algunas revisiones han documentado que el déficit en el funcionamiento neurocognitivo es proporcional a la extensión de las calcificaciones cerebrales, encontrando una asociación entre el perfil cognitivo de pacientes con BSPDC con características propias de pacientes con demencia frontotemporal, demencia tipo Alzheimer y demencia por enfermad de Pick (Saleem et al., 2013). Diferentes estudios concuerdan que al inicio de la enfermedad, el déficit cognitivo está caracterizado por una disfunción ejecutiva más grave que la disfunción a nivel de otros procesos como memoria y atención básica (Calabrò et al., 2014), mientras que otros estudios reportan puntualmente disrupciones a nivel de procesos como atención compleja, flexibilidad cognitiva, perseveraciones verbales y déficits en memoria declarativa, alteraciones las cuales pueden preceder a los cambios morfológicos encontrados en neuroimágenes y pueden reflejar disfunción a nivel de los circuitos funcionales que involucran la corteza prefrontal, los ganglios basales, los lóbulos parietales posteriores y los lóbulos temporales mediales (Saleem et al., 2013). Incluso, estudios de caso han empleado el concepto de disfunción neurofibrilar compleja con calcificaciones para designar a un tipo de demencia progresiva caracterizada por una atrofia frontotemporal, con atrofia principalmente de la sustancia blanca, ovillos neurofibrilares y calcificaciones similares encontradas a las de la BSPDC en ausencia de placas de beta-amiloide, hallazgos morfológicos que se correlacionan principalmente con una disfunción ejecutiva caracterizada por dificultades de inhibición y coordinación del ejecutivo central en la mayoría de tareas que evalúan funcionamiento ejecutivo incluyendo a la memoria de trabajo (Calabrò et al., 2014; Donzuso et al., 2019; Saleem et al., 2013). Por tanto, se hace importante realizar estudios de caso en los que el desempeño neuropsicológico se evalúe en conjunto con la sintomatología psiquiátrica en los casos de pacientes con BSPDC.

Descripción del Caso

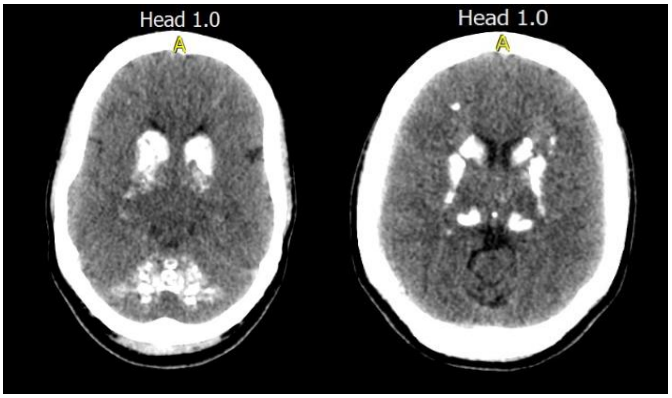
Paciente femenina con una edad de 42 años, nacionalidad colombiana y quien finalizó estudios de educación primaria y secundaria en el país. Se ha desempeñado como comerciante la mayor parte de su vida y, actualmente, vive con su esposo e hijos. Desde los 11 años fue diagnosticada con trastorno de ansiedad y medicada con ansiolíticos la mayor parte de su vida. No reporta intervención por psicología u otras especialidades para el manejo de la ansiedad. A

los 20 años tuvo una fractura de coxis con remisión total, a los 32 años fue operada de cataratas en uno de sus ojos y a los 36 años fue intervenida nuevamente para extracción de masa maligna en uno de sus senos con remisión parcial desde entonces. Se reporta consumo de calcio, vitamina B y gotas de cannabis sublingual de manera reciente. No se reportan otras enfermedades médicas, psiquiátricas, consumo de sustancias psicoactivas u otros medicamentos. En relación con los antecedentes familiares, madre fue hospitalizada en unidad psiquiátrica por complicación de cuadro de estrés durante 8 meses hace 4 años, abuela presentó ausencias de memoria sin diagnóstico de deterioro cognitivo y hermana mayor muere de cáncer.

Ingresa a través del servicio de urgencias de la Clínica de la Paz ubicada en la ciudad de Bogotá (Colombia) en el mes de febrero de 2020, por primer episodio psicótico transitorio agudo. La clínica al momento del ingreso es consistente con pensamientos distorsionados, alucinaciones, ideas delirantes de tipo celotípico y de persecución, pensamiento paranoide y alteración del juicio de la realidad. Desde el departamento de neuropsiquiatría se solicita hemograma completo y tomografía axial computarizada (TAC). Los resultados indican hiperfosfatemia por incremento del fosfato en sangre (7.7), estando los niveles normales entre 2.3 y 4.7, reducción de vitamina D3 (1,25 dihidroxi-colecalciferol) con consecuente hipocalcemia y reducción de los niveles de parathormona en 6.5 PGL/ML, siendo los rangos normales entre 15 y 65 PGR/ML. Por otra parte, la TAC muestra hiperdensidades ubicadas a nivel subcortical sobre el núcleo caudado, putamen, sustancia negra y núcleo dentado del cerebelo, las cuales se pueden observar en la Figura 1. Con base en los hallazgos se diagnostica cuadro de hipoparatiroidismo idiopático (con causa desconocida) y síndrome de BSPDC. La paciente es tratada farmacológicamente con Sertralina y Clonazepam por un mes junto con suplementación con calcio de forma continuada, tratamiento bajo el cual es dada de alta. Sin embargo, ha referido no estar siguiendo el tratamiento debido a miedos relacionados con la farmacodependencia que pueda llegar a generar los medicamentos.

Figura 1

Sección axial cerebral que muestra la presencia de calcificaciones cerebrales



Nota. Lesiones ocupantes de espacio ubicadas dentro del parénquima cerebral de forma bilateral, a la altura de los ganglios basales y cerebelo, sin efecto de desplazamiento de masa, las cuales se muestran como regiones hiperdensas/hiperintensas con contorno bien delimitado, sugerentes de lesiones por procesos de calcificación crónicos en las estructuras mencionadas.

La paciente asiste a consulta un mes después de la remisión por parte de la Clínica de la Paz. Mantiene escaso contacto visual, se observa temblor en las manos que la paciente atribuye a efecto de los medicamentos. Reporta que los síntomas psicóticos por los cuales fue hospitalizada ya no se presentan, pero reporta olvidos frecuentes que involucran la fallas en la memoria a largo plazo y en la memoria prospectiva. Presenta hipervigilancia junto con otros signos de alteración psicomotora como inquietud motora y estereotipias, además de una alta velocidad de flujo del lenguaje y pensamiento, signos los cuales acompañan a un estado de ansiedad. Finalmente, es importante señalar que a pesar de la afectación sobre estructuras como los ganglios basales, el tálamo y el cerebelo, la paciente no presenta dificultades motoras, las cuales serían esperables de acuerdo con el análisis de los hallazgos en la neuroimagen.

Proceso de Evaluación

La evaluación se realizó en las instalaciones de la Clínica de la Paz en el que la paciente estuvo hospitalizada desde su ingreso. La misma se realizó en dos sesiones diferentes. En la primera sesión se realizó la actualización de la historia clínica y se aplicaron pruebas de rastreo cognitivo tales como el test de evaluación cognitiva de Montreal ([MoCA], por sus siglas en inglés, *Monterreal Cognitive Assesment*) (Pedraza et al., 2017) y el inventario de barrido cognitivo - INF (por sus siglas en inglés, *INECO Frontal Screening*) (Sierra Sanjurjo et al., 2019). En la segunda sesión se realizó la evaluación específica de las funciones neurocognitivas a través del protocolo presentado en la tabla 1.

Instrumentos de Evaluación

Entre los instrumentos seleccionados para realizar la evaluación específica se encuentra el test del trazo (TMT) (por sus siglas en inglés, *Trail Making Test*) utilizado para evaluar atención compleja y flexibilidad cognitiva, el cual presenta una confiabilidad de $r = 0.99$ para la parte A y $r = 0.93$ para la parte B en población colombiana (Arango y Rivera, 2015). Se aplicó el test de cancelación Toulouse-Pieron revisado, el cual otorga una medida de la capacidad tanto perceptiva como de la capacidad de atención y un índice de control de impulsividad (Lima et al., 2023), en la misma línea el test D2 es otra tarea de cancelación que ofrece medidas de control de la atención, capacidad de selección y velocidad de procesamiento, la cual presenta una confiabilidad test-retest entre 0.90 y 0.90 para hispanohablantes (Pawlowski, 2020). También se aplicó el test de colores y palabras STROOP que ofrece medidas de atención compleja y de control inhibitorio con una confiabilidad test-retest entre 0.84 y 0.86 para población colombiana también fue aplicado (Arango y Rivera, 2015).

Para la evaluación de los procesos mnésicos se utilizó el test de aprendizaje verbal de Hopkins (HVLT) (por sus siglas en inglés, *Hayling Verbal Learning Test*) (Sáez Atxukarro et al., 2021), el test de aprendizaje verbal de california (CVLT) (por sus siglas en inglés, *California Verbal Learning Test*);este último con una sensibilidad de entre 32 % y 40 % y una especificidad de entre 90 % y 98 % (Resch et al., 2022) y el cuestionario de quejas subjetivas de memoria (QSM) con un nivel de confiabilidad de 0.82 (Llarena Nuñez y Bruno, 2021). Adicionalmente, se utilizó el test de denominación de Boston que evalúa la capacidad de denominación frente a confrontación visual, el cual tiene una especificidad del 65 % (Madore et al., 2022). Finalmente, para la valoración de las funciones ejecutivas se utilizó el test de fluidez verbal (FAS), el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin y el test de copia y reproducción de a figura compleja de

Rey (FCR) todos estos validados y estandarizados en población colombiana (Arango y Rivera, 2015).

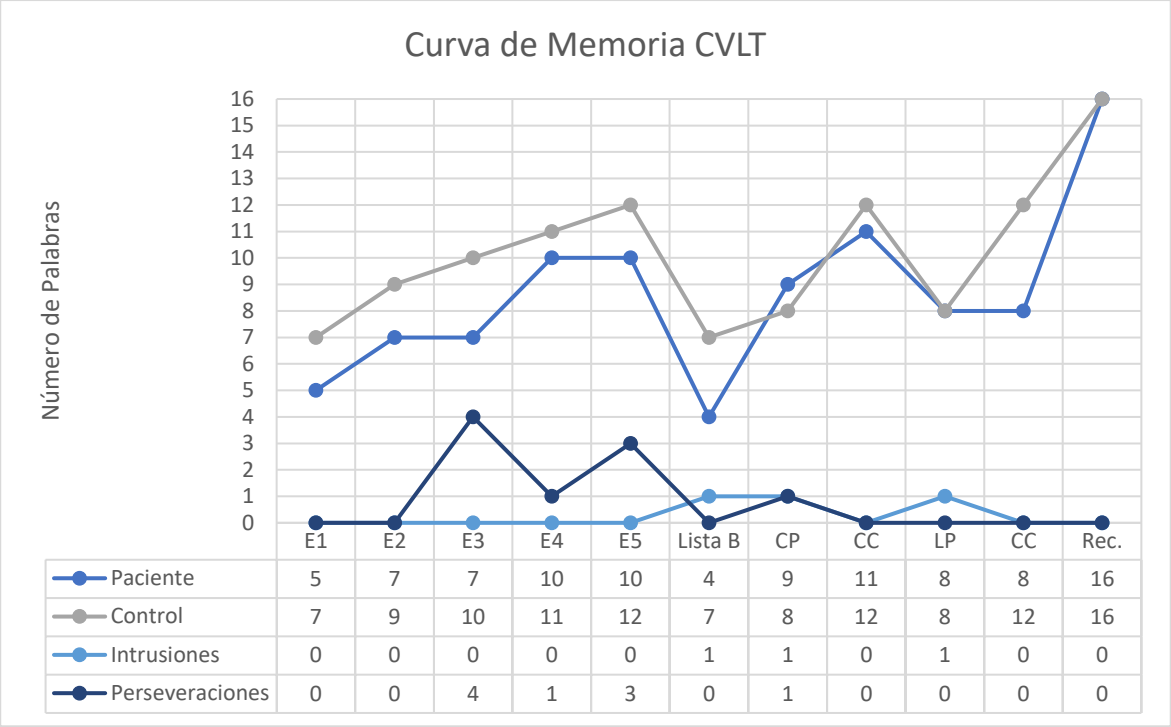
Análisis de Caso

En la Tabla 1 (ver Anexo) se presentan los resultados obtenidos de la valoración neuropsicológica. Durante las sesiones la paciente se muestra con actitud evitativa con signos claros de ansiedad e inquietud motora. En el TMT-A la paciente presenta un desempeño por debajo de lo esperado evidenciándose dificultades para realizar rastreo visual y para seleccionar el estímulo adecuado según la secuencia. La preocupación constante por aspectos motores como el agarre del lápiz, no levantarlo y no rotar la hoja hacen parte de un rasgo obsesivo-ansioso de conducta que se refleja en la prueba en intentos impulsivos, problemas para seguir la secuencia, dificultades en el procesamiento de información y en baja velocidad de procesamiento. La conducta impulsiva se refleja también en los resultados del Tolouse Pieron y el D2, en los cuales se observa un desempeño muy bajo en atención sostenida con baja resistencia a la fatiga, así como un bajo desempeño en el control de la atención y dificultades de inhibición. En las tres pruebas se observa un bajo nivel de procesamiento de la información, déficit en inhibición con presencia de conducta impulsiva y, por lo tanto, errores de comisión.

Respecto a la memoria, presenta baja queja subjetiva de memoria (QSM = 11) junto con una baja queja familiar de memoria (QFM = 6). Los resultados de la prueba HLVT muestran una curva ascendente durante los ensayos con bajo volumen de almacenamiento, por lo que los procesos de codificación y almacenamiento se encuentran levemente alterados. Por otra parte, se observa que, aunque el número de palabras almacenadas es levemente por debajo de lo esperado, la paciente presenta dificultades importantes en la recuperación de la información a largo plazo ya que su recuerdo libre en esta prueba es de 0/12 palabras. La dificultad central respecto al recobro de información verbal se corroboró también en la prueba CVLT, en la que el recuerdo libre estuvo por debajo de lo esperado, mientras que respecto al recobro con claves la paciente no logra realizar una conexión semántica entre la clave y la palabra de la lista, por lo que las claves no mejoran significativamente el desempeño durante estos ensayos de recobro. Además, en esta prueba se identificó ausencia de estrategias de aprendizaje con porcentajes en primacía de 50 %, media de 40 % y recencia de 60 % con un bajo número de intrusiones y perseveraciones. Los resultados de la prueba CVLT pueden observarse en la Figura 2. En síntesis, la ausencia de estrategias de aprendizaje para organizar, clasificar y memorizar información verbal junto con las dificultades en el recuerdo a corto y largo plazo con y sin claves se deben a dificultades de tipo ejecutivo ya que lo central es la ausencia de estrategias de organización y planeación tanto para generar aprendizajes como para recuperar información aprendida. Respecto a la memoria visual evaluada a través de la FCR, se utilizó un tiempo de interferencia de 20 minutos desde la finalización de la copia hasta la presentación de la tarea de evocación. Los resultados indican un desempeño adecuado en relación a su edad y nivel escolar, aunque se puede evidenciar que presentó dificultad para recordar acompañado de sentimientos de frustración al no realizar la tarea al pie de la letra.

Figura 2

Resultados del Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT)



	E1	E2	E3	E4	E5	Lista B	CP	CC	LP	CC	Rec.
Paciente	5	7	7	10	10	4	9	11	8	8	16
Control	7	9	10	11	12	7	8	12	8	12	16
Intrusiones	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0
Perseveraciones	0	0	4	1	3	0	1	0	0	0	0

Nota. (E) ensayo. (CP) recuperación a corto plazo. (CC) recuperación a corto plazo con claves. (LP) recuperación a largo plazo. (CC) recuperación a largo plazo con claves. (Rec) Reconocimiento. El control hace referencia a las puntuaciones esperadas para el adulto promedio sin deterioro en los procesos mnésicos.

Respecto a los desempeños en lenguaje, la paciente presenta un adecuado hilo conductor de conversación, débito informativo suficiente y conversación fluida acorde con su línea de pensamiento. En el test de fluidez verbal (FAS), se evidencia una menor cantidad de palabras producidas a través de clave fonológica (letras: F, A y S) comparado con el número de palabras filtradas mediante clave semántica (frutas y animales). Los resultados reflejan dificultades para organizar y filtrar la información con base en claves fonológicas, mientras que el mejor desempeño en la producción de información semántica indica una conservación de núcleo semántico. En el test de denominación de Boston, se presenta un adecuado proceso de reconocimiento perceptual con adecuado acceso al almacén semántico mediante reconocimiento visual. Tanto en el desempeño del FAS, como en el test de denominación de Boston, la paciente presenta un adecuado análisis fonológico y visual de estímulos, respectivamente, con conservación en el acceso al almacén semántico mediante información verbal e información visual. Así mismo, el acceso al almacén de fonemas y la articulación motora del habla se encuentran igualmente conservadas. Respecto a la escritura, presenta uso adecuado de grafemas con presencia de temblores que pueden interferir con el desempeño ya que el temblor

está asociado a niveles de ansiedad manifestada con preocupación obsesiva por la perfección del propio desempeño (del Toro et al, 2014). En la subprueba de semejanzas se observan dificultades para la formación de conceptos y encontrar categorías semánticas que engloben información concreta.

Respecto al funcionamiento ejecutivo en la prueba Tolouse Pieron se observa una marcada impulsividad con ausencia de habilidades para gestionar la atención y, por tanto, alta presencia de errores de comisión. Las dificultades atencionales y de inhibición se corroboran en el test de colores y palabras STROOP, en el que se presentó un desempeño inferior al esperado en la prueba de interferencia con dificultad para inhibir respuestas automáticas y altos niveles de impulsividad. Los rasgos de impulsividad y bajo control atencional se observan igualmente en la ejecución de la torre de Hanoi en la que, además no hay evidencia de estrategias para el cumplimiento de la tarea con una ampliación significativa en el número de intentos. Respecto a la flexibilidad cognitiva, los resultados arrojados por la prueba Wisconsin muestran dificultades graves para ajustar la estrategia ante los cambios de criterio, dificultad para la discriminación ante estímulos visuales, poca capacidad para modificar estrategias incorrectas, impulsividad y dificultades para establecer estrategias de aprendizaje. Respecto a los resultados en la prueba de barrido frontal INECO, se corroboran igualmente los bajos desempeños en control inhibitorio y memoria verbal.

Finalmente, respecto a las praxias construccionales, en la prueba de la Figura de Rey y la copia del dibujo de cubo en el MoCA, la paciente mantiene espacialidad y congruencia promedio en la construcción de los dibujos. Sin embargo, se observan dificultades de planeación en el diseño de figuras bidimensionales. Además, el análisis cualitativo de la Figura de Rey arroja una figura tipo II, correspondiente a detalles englobados en la armadura, debido a que la paciente inicia por un detalle anexo al rectángulo general, para continuar posteriormente con la armadura general de la figura, lo cual indica leves dificultades en la capacidad de establecer planes adecuados para la ejecución de tareas viso construccionales.

Discusión

El objetivo del presente estudio fue determinar el perfil neuropsicológico de un paciente diagnosticado con BSPDC secundaria a un cuadro de hipoparatiroidismo. La paciente del caso, una mujer de 42 años de edad con antecedentes de ansiedad fue ingresada al hospital por primer episodio psicótico transitorio agudo caracterizado por alucinaciones y delirios de tipo celotípico y persecutorio. Con base la historia clínica junto con estudios paraclínicos y de neuroimagen cerebral, es diagnosticada con BSPDC secundaria a hipoparatiroidismo de causa idiopática, tratada con sertralina, clonazepam y suplementación con calcio. Acude a evaluación neuropsicológica al cabo de un mes debido a persistencia de dificultades en memoria a largo plazo y memoria prospectiva.

El debut del cuadro a través de manifestaciones psicóticas se encuentra documentados en la literatura, especialmente en los casos de inicio temprano tal como en el caso de la paciente en cuestión (Cassiani-Miranda et al., 2015; Saleem et al., 2013). Adicionalmente, los síntomas de ansiedad exacerbados recientemente en la paciente también han sido documentado en estudios de varios casos en los que incluso se ha reportado resistencia al tratamiento ansiolítico

en pacientes con BSPDC con comorbilidad con trastornos de ansiedad (Betancur et al., 2022; Savino et al., 2016), mientras que también han sido reportados niveles altos de ansiedad en pacientes con hipoparatiroidismo (Underbjerg et al., 2014). El componente afectivo asociado con la psicosis juega un papel importante en los resultados de la evaluación del deterioro cognitivo dado que la obsesión por el desempeño, la inquietud motora, los rasgos de impulsividad y la ansiedad constituyen un marco afectivo que afecta la ejecución de la evaluación tal como se ha observado en otros casos (Teodoro y Oliveira, 2019). Este es el primer caso identificado en el que además de un rasgo de personalidad ansiosa, se presenta un cuadro de ideación obsesiva con conducta compulsiva.

Respecto a la evaluación neuropsicológica, las manifestaciones psiquiátricas podrían estar afectando los procesos relacionados en el control cognitivo atencional y el control cognitivo emocional, lo cual estaría directamente relacionado con el deterioro ejecutivo general que presenta la paciente. Lo anterior se relaciona con lo reportado en revisiones sistemáticas en las que se ha encontrado que en experiencias psicóticas tempranas, se presentan alteraciones en las interacciones entre el control cognitivo atencional y emocional, mediadas por estructuras como el tálamo, los ganglios basales y el giro angular, lo cual produce deterioro en el desempeño de las funciones ejecutivas en pacientes con psicosis (Duggirala et al., 2020). El bajo control cognitivo atencional explicaría por tanto los bajos desempeños en tareas de atención tal como se ha observado en estudios previos con pacientes con BSPDC (Aoud et al., 2018; Calabrò et al., 2014; Saleem et al., 2013).

Con relación al funcionamiento ejecutivo se presentan dos hallazgos relevantes: la ausencia de estrategias de aprendizaje a pesar del desempeño adecuado en memoria de trabajo y las dificultades de inhibición. La ausencia de estrategias de aprendizaje conlleva a dificultades en el ejecutivo central para acceder a la memoria, lo cual explica los bajos puntajes en evocación a mediano y largo plazo (Calabrò et al., 2014), mientras que los bajos desempeños en fluidez verbal fonológica están relacionados con dificultades en el filtro atencional especialmente para seleccionar estímulos de acuerdo con estrategias predeterminadas (Donzuso et al., 2019). Mientras que las dificultades en la inhibición caracterizan todo el componente atencional, junto con las respuestas impulsivas que conllevan a mayores errores de comisión, especialmente en las pruebas que evalúan atención como en el TMT, el D2 y el Tolouse Pieron. Ambos hallazgos, tanto las dificultades para el establecimiento de estrategias de aprendizaje como la impulsividad asociada a déficit en control cognitivo atencional, explican los bajos puntajes en la prueba de flexibilidad cognitiva dado que la paciente no logra establecer categorías y tampoco identifica los criterios de asociación en la tarea respectiva (Mackie et al., 2013) . En síntesis, las dificultades en el funcionamiento ejecutivo en pacientes con BSPDC secundaria a hipoparatiroidismo involucran alteraciones en el control inhibitorio, en los procesos atencionales, dificultades en fluidez verbal, en evocación y recuperación de información a largo plazo y en flexibilidad cognitiva (Donzuso et al., 2019; Jiménez-Ruiz et al., 2018; Saleem et al., 2013).

Los anteriores hallazgos clínicos se presentan en ausencia de síntomas motores tal como se mención en la descripción del caso, los cuales serían esperados en los casos de BSPDC, así como en pacientes con hipoparatiroidismo dadas las disrupciones en el metabolismo de calcio y del fosforo en ambos cuadros (Bilezikian, 2020; Savino et al., 2016). El perfil neuropsiquiátrico coincide con los hallazgos encontrados en los casos de inicio temprano de la BSPDC los cuales debutan con sintomatología psicótica como el delirio persecutorio y celotípico junto con la

presencia de afectaciones afectivas como ansiedad y el deterioro cognitivo subsecuente que presentó la paciente (Aghemo et al., 2023; Calabrò et al., 2014; Cassiani-Miranda et al., 2015), así como el perfil disejecutivo también es una característica central que ha sido documentada en los casos de inicio temprano (Saleem et al., 2013; Teodoro y Oliveira, 2019). Estos hallazgos clínicos junto con la ausencia de sintomatología motora brindan soporte a las afirmaciones referentes sobre la funcionalidad multimodal de ciertas estructuras como los ganglios basales y el cerebelo. De manera que estas estructuras no solo están encargadas de modular el comportamiento motor, sino que incidirían sobre procesos ejecutivos de alto nivel a través de conexiones con áreas de la CPF y la presencia de neuronas espejo en estás regiones (Haaland et al., 2017). Así mismo, los hallazgos soportan la hipótesis de la diasquisis cerebro-cerebelar cruzada de acuerdo con la cual la atrofia de una región cerebelar ocasionaría déficits neuropsicológicos en procesos mediados por otras regiones cerebrales lejanas, debido a una alteración electroquímica en las conexiones aferentes y eferentes que la estructura lesionada como los ganglios basales y cerebelo, mantiene con dichas estructuras lejanas como la CPF (Von Bieberstein et al., 2021)

Se concluye que el perfil neuropsicológico de la paciente diagnosticada con BSPDC secundaria a hipoparatiroidismo, se caracteriza por una alteración en el control cognitivo atencional y en dificultades para el establecimiento de estrategias de aprendizaje. Las dificultades en el control cognitivo atencional han sido identificadas tanto en pacientes con episodios psicóticos (Duggirala et al., 2020), como en pacientes con BSPDC secundario a hipoparatiroidismo (Sardella et al., 2021). La ausencia de estrategias de aprendizaje plantearía dificultades para acceder a la memoria a largo plazo, lo que explica los bajos puntajes en los indicadores de recobro a corto y largo plazo así como el bajo desempeño en fluidez verbal (Donzuso et al., 2019).Mientras que tanto las dificultades en el control cognitivo atencional como en la formulación de estrategias de aprendizaje explican los bajos desempeños en las tareas de atención, así como los bajos desempeños en tareas de formulación y reformulación de estrategias como en las pruebas de flexibilidad cognitiva (Mackie et al., 2013).

En síntesis, el perfil neuropsicológico y las características neuropsiquiátricas discutidas se corresponde con el desempeño ejecutivo encontrado en los casos de inicio temprano (alrededor de la cuarta década) de BSPDC secundaria a hipoparatiroidismo, en los que la sintomatología psiquiátrica de predominio psicótico y las alteraciones neurocognitivas se presentan en ausencia de síntomas motores (Cassiani-Miranda et al., 2015; Saleem et al., 2013), mientras que el deterioro puntual en las habilidades de control cognitivo atencional también están soportadas en pacientes tanto con episodios psicóticos como con diagnóstico de hipoparatiroidismo (Duggirala et al., 2020; Sardella et al., 2021). La disfunción en el control cognitivo atencional y en estrategias de aprendizaje explican los bajos desempeños en atención, velocidad de procesamiento, inhibición, fluidez verbal y flexibilidad cognitiva. Dados los procesos de calcificación en los ganglios basales, tálamo y cerebelo se debe tomar en consideración la participación de estas estructuras en procesos de orden superior, especialmente considerando la participación de los ganglios basales a través de los bucles cortico-subcorticales (Haaland et al., 2017), así como de influencia de las conexiones cerebelo-tálamo-corticales sobre los procesos ejecutivos explicados a partir de la hipótesis de la diasquisis cerebro-cerebelar cruzada (Von Bieberstein et al., 2021).

Es posible que los síntomas motores puedan aparecer con el paso del tiempo ya que se ha documentado que el cuadro en etapas tempranas, puede evolucionar rápidamente hacia la presencia de síntomas piramidales y extrapiramidales (Aghemo et al., 2023; Savino et al., 2016). Por lo cual es pertinente realizar evaluaciones longitudinales posteriores, para observar el comportamiento de los procesos de calcificación y la forma en que reaccionan al tratamiento, así como la evolución del perfil cognitivo en función del mismo. Es importante resaltar que tanto los rasgos de ansiedad previos al desarrollo del cuadro clínico, así como el cuadro de BSPDC secundaria a hipoparatiroidismo podrían tener una participación diferencial en el desempeño ejecutivo, por lo cual se hace relevante realizar un metaanálisis que permita evaluar el efecto de estas variables sobre el desempeño neurocognitivo, así como observar si el deterioro cognitivo es equivalente en todos los casos de BSPDC tanto primarios como secundarios con el fin de refinar los criterios diagnósticos y tener mayor información para evaluar la prognosis del cuadro y, por lo tanto, desarrollar respuestas de tratamiento ulteriores más efectivas.

Referencias

Aghemo, K., Salmanzadeh, R., DeAngelo, O., y Salmanzadeh, A. M. (2023). Advanced early-onset Fahr's disease: A case report. *Cureus*, *15*(5), e39495. https://doi.org/10.7759/cureus.39495

Anheim, M., López-Sánchez, U., Giovannini, D., Richard, A.-C., Touhami, J., N'Guyen, L., Rudolf, G., Thibault-Stoll, A., Frebourg, T., Hannequin, D., Campion, D., Battini, J.-L., Sitbon, M., y Nicolas, G. (2016). XPR1 mutations are a rare cause of primary familial brain calcification. *Journal of Neurology*, *263*(8), 1559-1564. https://doi.org/10.1007/s00415-016-8166-4

Aoud, S. E., Elleuch, M., Charfi, N., Kacem, F. H., Mnif, M., Rekike, N., Mnif, F., y Abid, M. (2018). Fahr's syndrome in southern tunisia: A broad spectrum of clinical and etiological features le syndrome de Fahr dans le sud tunisien: Description clinique et étiologique. *La Tunisie Medicale, 96*(8-9), 490–494.

Arango, J. C., y Rivera, D. (Eds.) (2015). *Neuropsicologia en Colombia: Datos normativos, estado actual y retos a futuro*. Universidad Autónoma de Manizales.

Batla, A., Tai, X. Y., Schottlaender, L., Erro, R., Balint, B., y Bhatia, K. P. (2017). Deconstructing Fahr's disease/syndrome of brain calcification in the era of new genes. *Parkinsonism & Related Disorders*, *37*, 1-10. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.12.024

Betancur, J. F., Goméz-Puerta, J. A., Llano, J. F., Lopéz-Ochoa, G. A., Ramirez, B., y Martinez, O. D. (2022). Bilateral striopallidal calcinosis secondary to systemic lupus erythematosus. *Radiology Case Reports*, *17*(6), 2257-2261. https://doi.org/10.1016/j.radcr.2022.03.114

Bilezikian, J. P. (2020). Hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *105*(6), 1722-1736. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa113

Bonazza, S., La Morgia, C., Martinelli, P., y Capellari, S. (2011). Strio-pallido-dentate calcinosis: A diagnostic approach in adult patients. *Neurological Sciences*, *32*(4), 537-545. https://doi.org/10.1007/s10072-011-0514-7

Calabrò, R. S., Spadaro, L., Marra, A., y Bramanti, P. (2014). Fahr's disease presenting with dementia at onset: A case report and literature review. *Behavioural Neurology*, *2014*, 750975, 3 pages. https://doi.org/10.1155/2014/750975

Cassiani-Miranda, C. A., Herazo-Bustos, M., Cabrera-González, A., Cadena-Ramos, I., y Barrios-Ayola, F. (2015). Psicosis asociada con síndrome de Fahr: Informe de un caso. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, *44*(4), 256-261. https://doi.org/10.1016/j.rcp.2015.03.006

Cediel Carrillo, X., Mendez, Y., y Prieto, A. (2016). *Enfermedad de Fahr: Un caso de desafío diagnóstico y terapéutico*. *Revista Médico Científica, 29*(1), 27-33. https://www.revistamedicocientifica.org/index.php/rmc/article/view/419

Clarke, B. L., Brown, E. M., Collins, M. T., Jüppner, H., Lakatos, P., Levine, M. A., Mannstadt, M. M., Bilezikian, J. P., Romanischen, A. F., y Thakker, R. V. (2016). Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *101*(6), 2284-2299. https://doi.org/10.1210/jc.2015-3908

del Toro Añel, Annia Yolanda, González Castellanos, María de los Ángeles, Arce Gómez, Dora Lidia, Reinoso Ortega, Silvia María, & Reina Castellanos, Lisbeth María. (2014). Mecanismos fisiológicos implicados en la ansiedad previa a exámenes. *MEDISAN*, *18*(10), 1419-1429.

Donzuso, G., Mostile, G., Nicoletti, A., y Zappia, M. (2019). Basal ganglia calcifications (Fahr's syndrome): Related conditions and clinical features. *Neurological Sciences*, *40*(11), 2251-2263. https://doi.org/10.1007/s10072-019-03998-x

Duggirala, S. X., Schwartze, M., Pinheiro, A. P., y Kotz, S. A. (2020). Interaction of emotion and cognitive control along the psychosis continuum: A critical review. *International Journal of Psychophysiology*, *147*, 156-175. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2019.11.004

Haaland, K. Y., Dum, R. P., Mutha, P. K., Strick, P. L., y Tröster, A. I. (2017). The neuropsychology of movement and movement disorders: neuroanatomical and cognitive considerations. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *23*(9-10), 768-777. https://doi.org/10.1017/S1355617717000698

Jensen, N., Schrøder, H. D., Hejbøl, E. K., Füchtbauer, E.-M., De Oliveira, J. R. M., y Pedersen, L. (2013). Loss of function of Slc20a2 associated with familial idiopathic basal ganglia calcification in humans causes brain calcifications in mice. *Journal of Molecular Neuroscience*, *51*(3), 994-999. https://doi.org/10.1007/s12031-013-0085-6

Jiménez-Ruiz, A., Cárdenas-Sáenz, O., y Ruiz-Sandoval, J. L. (2018). Calcificación simétrica y bilateral de ganglios basales. Serie de casos y revisión de la literatura. *Gaceta Médica de México*, *154*(2), 591. https://doi.org/10.24875/GMM.18002406

Kostić, V. S., y Petrović, I. N. (2017). Brain calcification and movement disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *17*(1), 2. https://doi.org/10.1007/s11910-017-0710-9

León Castellón, R., Real Cancio, R., Domínguez González, W., Linares Sosa, E., Durán Torres, G., y Gómez Viera, N. (2020). Síndrome de Fahr por hipoparatiroidismo secundario. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía, 10*(1). https://revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/354/588

Lima, M., Baeta, É., Duro, D., Tábuas-Pereira, M., Valério, D., Freitas, S., Simões, M. R., y Santana, I. (2023). Toulouse-Piéron Cancellation Test: Normative scores for the portuguese population. *Applied Neuropsychology: Adult*, *30*(2), 169-175. https://doi.org/10.1080/23279095.2021.1918694

Llarena Nuñez, S., y Bruno, D. (2021). Validación del Cuestionario de Quejas Cognitivas. *Neurología Argentina*, *13*(3), 137-144. https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2020.09.004

Mackie, M.-A., Van Dam, N. T., y Fan, J. (2013). Cognitive control and attentional functions. *Brain and Cognition*, *82*(3), 301-312. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.05.004

Madore, M. R., Scott, T. M., Fairchild, J. K., y Yochim, B. P. (2022). Validity of the Verbal Naming Test and Boston Naming Test in a sample of older Veterans. *The Clinical Neuropsychologist*, *36*(7), 1679-1690. https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1861658

Pawlowski, J. (2020). Test de Atención d2: Consistencia interna, estabilidad temporal y evidencias de validez. *Revista Costarricense de Psicología*, *39*(2), 145-165. https://doi.org/10.22544/rcps.v39i02.02

Pedraza, O. L., Salazar, A. M., Sierra, F. A., Soler, D., Castro, J., Castillo, P. C., Hernandez, M. A., y Piñeros, C. (2017). Confiabilidad, validez de criterio y discriminante del Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test, en un grupo de Adultos de Bogotá. *Acta Médica Colombiana*, *41*(4). https://doi.org/10.36104/amc.2016.693

Rashid Khan, Z., Waheed, W., Mabood, J., Ali, A., y Burki, G. (2021). A unique presentation of Fahr's syndrome secondary to hypoparathyroidism. *Cureus, 13*(6), e16063. https://doi.org/10.7759/cureus.16063

Resch, Z. J., Pham, A. T., Abramson, D. A., White, D. J., DeDios-Stern, S., Ovsiew, G. P., Castillo, L. R., y Soble, J. R. (2022). Examining independent and combined accuracy of embedded performance validity tests in the California Verbal Learning Test-II and Brief Visuospatial Memory Test-Revised for detecting invalid performance. *Applied Neuropsychology: Adult*, *29*(2), 252-261. https://doi.org/10.1080/23279095.2020.1742718

Sáez Atxukarro, O., Del Pino Sáez, R., Peña Lasa, J., Schretlen, D. J., Ibarretxe Bilbao, N., y Ojeda Del Pozo, N. (2021). Test de aprendizaje verbal de Hopkins revisado: Normalización y estandarización de la prueba en población española. *Revista de Neurología*, *72*(02), 35-42. https://doi.org/10.33588/rn.7202.2020412

Saleem, S., Aslam, H. M., Anwar, M., Anwar, S., Saleem, M., Saleem, A., y Rehmani, M. A. K. (2013). Fahr's syndrome: Literature review of current evidence. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *8*(1), 156. https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-156

Sardella, A., Bellone, F., Morabito, N., Minisola, S., Basile, G., Corica, F., y Catalano, A. (2021). The association between hypoparathyroidism and cognitive impairment: A systematic review. *Journal of Endocrinological Investigation*, *44*(5), 905-919. https://doi.org/10.1007/s40618-020-01423-1

Savino, E., Soavi, C., Capatti, E., Borrelli, M., Vigna, G. B., Passaro, A., y Zuliani, G. (2016). Bilateral strio-pallido-dentate calcinosis (Fahr's disease): Report of seven cases and revision of literature. *BMC Neurology*, *16*(1), 165. https://doi.org/10.1186/s12883-016-0693-1

Sierra Sanjurjo, N., Saraniti, A. B., Gleichgerrcht, E., Roca, M., Manes, F., y Torralva, T. (2019). The IFS (INECO Frontal Screening) and level of education: Normative data. *Applied Neuropsychology: Adult*, *26*(4), 331-339. https://doi.org/10.1080/23279095.2018.1427096

Subedi, S., Mukhi, S., y Pandey, P. (2018). Fahr's disease presenting with manic symptoms. *Journal of Nepal Medical Association*, *56*(209), 553-555. https://doi.org/10.31729/jnma.1600

Swami, A., y Kar, G. (2011). Intracranial hemorrhage revealing pseudohypoparathyroidism as a cause of Fahr syndrome. *Case Reports in Neurological Medicine*, *2011,* Article ID 407567, 4 pages. https://doi.org/10.1155/2011/407567

Teodoro, T., y Oliveira, R. (2019). Fahr's syndrome and neuropsychiatric symptoms: Differential diagnosis in neuropsychiatry. *Acta Médica Portuguesa*, *32*(7-8), 558-558. https://doi.org/10.20344/amp.12427

Underbjerg, L., Sikjaer, T., Mosekilde, L., y Rejnmark, L. (2014). Postsurgical hypoparathyroidism-risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections: *Journal of Bone and Mineral Research*: *The official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 29*(11), 2504-2510. https://doi.org/10.1002/jbmr.2273

Volpato, C. B., De Grandi, A., Buffone, E., Facheris, M., Gebert, U., Schifferle, G., Schönhuber, R., Hicks, A., y Pramstaller, P. P. (2009). 2q37 as a susceptibility locus for idiopathic basal

ganglia calcification (IBGC) in a large south Tyrolean family. *Journal of Molecular Neuroscience*, *39*(3), 346-353. https://doi.org/10.1007/s12031-009-9287-3

Von Bieberstein, L., Van Niftrik, C. H. B., Sebök, M., El Amki, M., Piccirelli, M., Stippich, C., Regli, L., Luft, A. R., Fierstra, J., y Wegener, S. (2021). Crossed cerebellar diaschisis indicates hemodynamic compromise in ischemic stroke patients. *Translational Stroke Research*, *12*(1), 39-48. https://doi.org/10.1007/s12975-020-00821-0

Anexo

Tabla 1

Resultados del protocolo de evaluación neuropsicológica

Proceso	Prueba	Indicador	Pc	<10	11 a 20	21 a 30	31 a 40	41 a 50	51 a 60	61 a 70	71 a 80	>80
Atención	TMT-A		25			○						
	D2	TR	25			○						
		TA		○								
		Omisiones		○								
		Errores		○								
		TOT		○								
		CON		○								
		VAR	65							○		
		IGAP	1	○								
	Toulouse Pieron	Aciertos	1	○								
		Errores	99									○
		Omisiones	75								○	
	Test colores y palabras Stroop	Palabras	25		○							
		Colores	40				○					
Memoria	HVLT	Corto Plazo	65							○		
		Diferido	5	○								
	FCR	Evocación FCR	50					○				
	QSM	QSM paciente	11			○						
		QFM familiar	6		○							
Lenguaje	BNT		40				○					
	F		45				○					
	A		65							○		
	S		75								○	
	Animales		85									○
	Frutas		45				○					
Praxias	FCR	Copia	45				○					
	Diseño de Cubos	Diseño de Cubos WAIS-IV	5	○								

continuación

Funciones Ejecutivas	Wisconsin Test	Número Intentos Aplicados	<1	○		
		Respuestas Correctas	<1	○		
		Número Total de Errores	<1	○		
		Porcentaje de Errores	<1	○		
		Respuestas Perseverativas	<1	○		
		Porcentaje de Respuestas Perseverativas	<1	○		
		Errores Perseverativos	<1	○		
		Porcentaje de Errores Perseverativos	<1	○		
		Porcentaje de Respuestas de Nivel	<1	○		
	Semejanzas		25		○	
	Retención de Dígitos		50			○
	Stroop	Palabra-color	45			○
	TMT-B		50			○
	Toulouse Pieron	ICI	1	○		

Nota. Las columnas resaltadas en color corresponden a los percentiles entre 31 y 60, dentro de los cuales el desempeño se considera normal. (Pc) percentiles (TMT) Trail Making test. (TR) medida de velocidad de procesamiento y cantidad de trabajo realizado. (TA) total de aciertos. (TOT) corresponde a la medida TR menos los errores por omisión y comisión del test de cancelación D2. (CON) medida del nivel de concentración. (VAR) índice de variación o fluctuación en la velocidad y cantidad de trabajo realizado. (IGAP) índice global de atención y percepción de la prueba Toulouse Pieron. (HVLT) tes de aprendizaje verbal de Hopkins. (FCR) figura compleja de rey. (QSM) queja subjetiva de memoria. (BNT) Test de denominación de Boston. (ICI) Índice de control de impulsividad de la prueba Toulouse Pieron.

Estudio Comparativo de las Funciones Ejecutivas en Niños y Adolescentes Entre 6 y 17 Años Con y Sin Antecedentes de Consumo de Marihuana

Camilo Andrés Granja Osorio[1,2], Bladimir Illes Chaves[1] y Dimanesa Blandón Perea[1]

[1]Magister en Neuropsicología Clínica, Universidad San Buenaventura - Sede Bogotá. Bogotá, Colombia.

[2]Docente y director del Laboratorio de Aprendizaje y Conducta, Universidad INCCA de Colombia. Bogotá, Colombia.

Nota de Autor

Camilo Andrés Granja Osorio https://orcid.org/0000-0002-4388-3101

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a Camilo Andrés Granja Osorio. Calle 90 sur # 6A – 09 localidad de Usme. Bogotá D.C., Colombia. Teléfono: (+57 315 816 26 51. Correo electrónico: camilogranja1711@gmail.com

Resumen

El desarrollo de las funciones ejecutivas desde la infancia puede verse afectado por el consumo de Marihuana en edades tempranas. El objetivo de la investigación fue comparar el desempeño de las funciones ejecutivas en niños entre 6 y 17 años con y sin antecedentes de consumo de Marihuana. Se reclutó a 30 estudiantes de colegios de Bogotá con historial de consumo a quienes se evaluó su desempeño ejecutivo utilizando la prueba BANFE-2 y se compararon los resultados con un grupo control. Entre los 6 y 9 años existe una afectación significativa de todos los procesos ejecutivos como consecuencia del consumo (*M* = 79.8, *DE* = 20.8) comparado con controles (*M* = 100.7, *DE* = 7.2), especialmente en inhibición y procesamiento riesgo beneficio, mientras que entre 10 y 12 años la afectación es mayor en consumidores en todas las áreas de funcionamiento ejecutivo en consumidores (*M* = 72.4, *DE* = 12.85) comparado con controles (*M* = 96.3, *DE* = 8.35). Además, entre 13 y 17 años se espera un deterioro estadísticamente significativo en todas las áreas de desempeño ejecutivo (*M* = 72.6, *DE* = 15.33) comparado con controles (*M* = 94.9, *DE* = 11.42), excepto en procesos como abstracción y metamemoria. Se concluye que la Marihuana afecta el desarrollo de procesos ejecutivos, especialmente de la memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y planeación siendo más significativa en tanto más temprano se inicia el consumo. Dado que los déficits tempranos se mantienen hacia la adolescencia, estos pueden estar asociados tanto con los efectos de la intoxicación como con cambios en las trayectorias neuronales durante el desarrollo de la corteza prefrontal como efecto del consumo crónico de Marihuana.

Palabras claves: infancia, adolescencia, consumo de marihuana, desempeño cognitivo, funciones ejecutivas, BANFE-2

Comparative Study of Executive Functions in Children and Adolescents between 6 and 17 Years with and without a History of Marijuana Use

Abstract

The development of executive functions from childhood can be affected by marijuana use at an early age. The aim of the research was to compare the performance of executive functions in children between 6 and 17 years old with and without a history of marijuana use. 30 students from Bogotá schools with a history of consumption were recruited, who were evaluated for their executive performance using the BANFE-2 test and the results were compared with a control group. Between 6 and 9 years old there is a significant impairment of all executive processes as a consequence of consumption (*M* = 79.8, *SD* = 20.8) compared to controls (*M* = 100.7, *SD* = 7.2), especially in inhibition and risk-benefit processing, while between 10 and 12 years old the impairment is greater in consumers in all areas of executive functioning in consumers (*M* = 72.4, *SD* = 12.85) compared to controls (*M* = 96.3, *SD* = 8.35). Furthermore, between 13 and 17 years of age, a statistically significant deterioration is expected in all areas of executive performance (*M* = 72.6, *SD* = 15.33) compared to controls (*M* = 94.9, *SD* = 11.42), except in processes such as abstraction and metamemory. It is concluded that marijuana affects the development of executive

processes, especially working memory, cognitive flexibility and planning, being more significant the earlier consumption begins. Since early deficits are maintained into adolescence, these may be associated with both the effects of intoxication and changes in neuronal pathways during the development of the prefrontal cortex as an effect of chronic marijuana use.

Keywords: childhood, adolescence, marijuana use, cognitive performance, executive functions, BANFE-2

Estudio Comparativo de las Funciones Ejecutivas en Niños y Adolescentes Entre 6 y 17 Años Con y Sin Antecedentes de Consumo de Marihuana

La Marihuana es la tercer sustancias psicoactivas con mayor frecuencia de consumo a nivel mundial después del alcohol y el tabaco (Connor et al., 2021). Estudios epidemiológicos reportan que para el año 2018 cerca de 269 millones de personas alrededor del mundo consumieron Marihuana al menos una vez, con un incremento significativo respecto a los 2 años anteriores (Organización Mundial de la Salud, 2020). En América Latina, el consumo de Marihuana es particularmente alto en la población general y está estrechamente asociado con la presencia de historial de violencia familiar, abuso sexual y otros eventos traumáticos en la infancia (Torres-Berrio et al., 2018).

En Colombia, el 47% de consumidores de Marihuana son adolescentes con edades entre 12 y 16 años con una tendencia a iniciar el consumo de Marihuana cada vez más temprano incluso antes de los 9 años (Orejuela et al., 2019). En el caso de Bogotá, la Marihuana fue la sustancia psicoactiva de mayor consumo en 2019, año en el cual se reportaron 371.086 personas con consumo habitual de la sustancia, de las cuales 148.000 presentaban abuso de la misma, con mayor afectación en la población juvenil (Oficina de las Nacional Unidad contra las drogas y el crimen [UNODC], 2019). Aunado a lo anterior, se conoce ampliamente que la edad de inicio temprano del consumo de Marihuana es directamente proporcional tanto al riesgo de establecer un consumo patológico como al nivel de afectación sobre el desarrollo de las funciones ejecutivas (Fontes et al., 2011; Frolli et al., 2021; Noj y Ramirez, 2022).

Existe una amplia producción científica respecto a los efectos del consumo de Marihuana sobre el desempeño de las funciones ejecutivas en la edad adulta. Sin embargo, pocos estudios han abordado dicho fenómeno en la niñez y la adolescencia considerando que el desarrollo de cada función ejecutiva presenta trayectorias diferentes desde la infancia hacia la adolescencia, a la vez que la velocidad a la que cada función ejecutiva se desarrolla es igualmente particular, provocando un desempeño heterogéneo si se comparan niños, adolescentes y adultos (Flores et al., 2014). Debido a la relativa ausencia de estudios centrados en los efectos del consumo de Marihuana sobre el desarrollo las funciones ejecutivas en la niñez y la adolescencia, a propósito de las particularidades en el desarrollo de cada función ejecutiva, resulta relevante estudiar el efecto del consumo de Marihuana sobre las trayectorias de los procesos ejecutivos considerando las particularidades en el desarrollo de las funciones ejecutivas en cada momento vital.

En primera instancia, estudios han encontrado que jóvenes entre los 16 y 24 años quienes iniciaron el consumo de Marihuana de forma temprana presentan una reducción promedio de 8 puntos en el desempeño total del coeficiente intelectual (CI) y no se observa una recuperación del desempeño de la inteligencia a pesar de haber abandonado el consumo en la adultez. Lo cual sugiere que el consumo crónico de Marihuana a edad temprana podría ocasionar un deterioro irreversible en las habilidades de razonamiento global, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento (Pozo-Hernández et al., 2019).

En relación con la cronicidad en la que aparecen las funciones ejecutivas durante el curso de vida, se ha reportado que los niños desde los 3 a 4 años de edad comienzan a ser sensibles a la retroalimentación de su conducta y son capaces de ponderar cuando una

decisión es más riesgosa que otra, incluso presentan un procesamiento de información negativa más alto que los adultos el cual influye en su toma de decisiones, lo cual puede estar asociado a una sobre activación de la amígdala temporal en esas edades (Humphreys et al., 2019). Otro proceso que tiene un desarrollo acelerado durante la infancia temprana es el control inhibitorio evidenciado a través del efecto Stroop. Al respecto, se ha mencionado que los niños de 4 años ya logran denominar un objeto con un color diferente a los de su prototipo (i.e., ballena roja en lugar de una ballena azul), la automatización de palabras se logra en promedio sobre los 7 años mientras que un desarrollo competitivo de la inhibición se espera sobre los 9 años (Flores et al., 2014).

Respecto a los efectos del consumo de Marihuana sobre procesos ejecutivos de adquisición temprana, estudios reportan que el consumo de Marihuana antes de los 10 años ocasiona un deterioro de la toma de decisiones y de la inhibición que prevalecen hasta la adolescencia (De Bellis et al., 2013; Gruber et al., 2012; Jacobus y Tapert, 2014). Respecto al control inhibitorio, se ha observado que en tareas de tipo Go-No Go y en la prueba de Stop-Signal Task si bien no se suelen observar diferencias entre participantes adolescentes con y sin consumo de Marihuana, si se observó un incremento en la actividad del área cingulada anterior, lo que sugiere un mayor nivel de esfuerzo para mantener el control inhibitorio ante tareas de interferencia. Estos resultados sugieren que la Marihuana genera una afectación dual a lo largo del desarrollo infantil en la que por un lado se incrementa la búsqueda de sensaciones hacia la adolescencia, haciendo que cualquier refuerzo diferente de la sustancia sea menos efectivo que en los participantes no consumidores y por otro lado genera un deterioro del control cognitivo que se manifiesta en dificultades para la toma de decisiones (Araos et al., 2014; Potenza y Morie, 2021).

Otros estudios con participantes adolescentes han observado diferentes grados de impulsividad en el desempeño de tareas de inhibición lo cual se ha asociado con una hipersensibilidad del sistema de recompensa, mientras que paralelamente existe un deterioro en los procesos de control top-down, lo cual ocasiona una perdida en el control cognitivo e incremento en el riesgo de tomar decisiones incorrectas (Frolli et al., 2021). También en la adolescencia, se reporta un deterioro en la capacidad de toma de decisiones y en el autoanálisis de comportamientos según riesgo-beneficio (deShazo et al., 2019; Moreno et al., 2012), así como una reducción en el volumen de la región prefrontal orbitofrontal (Churchwell et al., 2010; Chye et al., 2020).

Entre las funciones ejecutivas que se desarrollan hacia la niñez intermedia se encuentran la memoria de trabajo. Al respecto, se afirma que el desempeño en tareas de orden progresivo no es significativo durante los 7 y 13 años, pero el desempeño en retención de dígitos inverso se incrementa significativamente al doble durante este rango de edad. Lo anterior sugiere la presencia de mecanismos cognitivos diferentes, por un lado un mecanismo de secuenciación-ordenamiento que se desarrolla en la niñez intermedia y un mecanismo de mantenimiento de la información que se desarrolla más tardíamente (Flores et al., 2014).

En la adolescencia, el consumo de Marihuana puede provocar una hiperactivación de estructuras como la corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl), el área cingulada anterior y los ganglios basales durante tareas de memoria de trabajo, lo que sugiere un mecanismo de compensación para satisfacer las demandas de la tarea en ausencia de déficits observados (Cohen y Weinstein, 2018). Hacia la adolescencia media, se presenta una alteración en la

capacidad de actualizar la información necesaria para el cumplimiento de una tarea, lo cual afecta el desempeño cognitivo en tareas de memoria de trabajo y de flexibilidad cognitiva (Winward et al., 2014). En este rango de edad, la afectación por consumo de Marihuana se sitúa a nivel del ejecutivo central encargado de monitorear, corregir y actualizar la información en la memoria de trabajo, de manera que sus afectaciones estarían relacionadas además del déficit en memoria de trabajo, con dificultades para desarrollar estrategias alternativas produciendo más errores perseverativos en estas tareas (Colzato et al., 2011). Mientras que en la adolescencia tardía se observa una hipoactivación en regiones hipocampales bilaterales y CPFdl, concretamente durante las fases de codificación lo que indica un mayor esfuerzo cognitivo en tareas de memoria de trabajo para lograr el mismo desempeño que los participantes sin antecedentes de consumo (Jager et al., 2007). Los hallazgos variables de acuerdo con el rango de edad son una muestra de los cambios en el desempeño que se presentan en función de la edad asociados con el consumo de Marihuana.

Otro proceso cuyo desarrollo se ha mostrado óptimo hacia la infancia intermedia y el cual alcanza su desempeño máximo en promedio sobre los 12 años de edad es la flexibilidad cognitiva (Flores et al., 2014). Respecto a la flexibilidad cognitiva evaluada a través del Wisconsin Card Sorting Test, se ha encontrado que el uso frecuente de Marihuana está relacionado con menor número de categorías completadas, mayor número de errores perseverativos y mayor número de errores de mantenimiento (Figueiredo et al., 2020), siendo el deterioro en este proceso más significativo en tareas de fluencia verbal y tareas con alta carga de control cognitivo verbal (Cohen et al., 2020). Además, se ha observado que el deterioro en procesos como impulsividad, construcción de conceptos, planificación y toma de decisiones pueden quedar permanentemente afectados debido a los efectos negativos de los cannabinoides sobre el desarrollo cortical (Araos et al., 2014), lo cual ocasiona un impacto en el desarrollo de procesos ejecutivos durante la adolescencia (Winward et al., 2014).

La metamemoria es un proceso que se desarrolla también hacia la infancia intermedia. Al respecto, se ha observado que las habilidades de agrupación semántica ya son evidentes a la edad de 10 años, mientras que a los 7 años los niños ya logran establecer estrategias mnemotécnicas de manera consciente. Respecto al consumo de Marihuana, son escasos los estudios centrados en el análisis del desempeño en procesos asociados a la Corteza Prefrontal Anterior (CPFa) tales como la abstracción y la metamemoria (Pozo-Hernández et al., 2019). Sin embargo, las evidencias sobre la reducción de la funcionalidad en la CPF tras el consumo de Marihuana podría indicar que estos procesos también pueden encontrarse alterados (Camchong et al., 2017; Luo et al., 2022), pero no se encuentran evidencias que respaldan fácticamente la afirmación anterior.

Respecto al proceso de planeación, estudios han encontrado que en tareas que requieren la secuenciación de movimientos planificados como en el ejercicio de la torre de Hanoi, los adolescentes alcanzan un desempeño similar al de la adultez sobre los 15 años de edad (Flores et al., 2014). Respecto al efecto del consumo de Marihuana sobre la planeación, se ha observado que los participantes con consumo temprano de Marihuana presentan dificultades para la planificación de actividades diarias como horarios de estudio o de trabajo, dificultad para priorizar tareas, para establecer estructuras y organizar ideas (Flores Lázaro y Ostrosky-Shejet, 2013), mientras que otros estudios han señalado dificultades para generar nuevos comportamientos dirigidos a objetivos y planificar conductas

dirigidas a metas que no involucran una recompensa inmediata, así como para inhibir respuestas impulsivas tras el consumo crónico de Marihuana durante la adolescencia (Verdejo-García et al., 2005).

De los procesos que se desarrollan más tardíamente se encuentra la fluidez verbal (Flores Lázaro y Ostrosky-Shejet, 2013). Respecto al consumo de Marihuana se ha observado que procesos como la flexibilidad mental, la fluidez verbal y la velocidad de procesamiento resultan afectados tras el consumo habitual de Marihuana durante la adolescencia (Brofman y Delgado, 2011; Noj y Ramirez, 2022). Otros estudios han documentado que el déficit en memoria de trabajo y velocidad de procesamiento es directamente proporcional a la frecuencia del consumo, siendo el deterioro más grave en participantes con consumo semanal, debido a la sensibilidad neuronal que se presenta en el proceso de maduración neuronal durante la adolescencia (Frolli et al., 2021). De manera general, la afectación que provoca el consumo crónico de Marihuana sobre los procesos ejecutivos en desarrollo durante la niñez y la adolescencia se encuentra fundamentado en estudios en los que se ha observado cambios en la plasticidad sináptica y alteración de los procesos de poda sináptica que conllevan a un menor tamaño en la CPF (Brofman y Delgado, 2011), así como a las alteraciones en los circuitos cortico-subcorticales (Camchong et al., 2016; Luo et al., 2022).

Con base en lo expuesto hasta el momento, los procesos ejecutivos se desarrollan de manera diferente, algunos adquieren desempeños estables en la infancia temprana como la inhibición y la toma de decisiones, otros adquieren desempeños similares a los de la adultez en la niñez intermedia tales como la planeación, la fluencia verbal, la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva, mientras que otros se desarrollan de forma más óptima hacia la adolescencia temprana tales como la abstracción y la formación de conceptos (Flores et al., 2014). El desarrollo de las funciones ejecutivas en este sentido se caracteriza por un incremento acelerado de habilidades ejecutivas que forman una línea recta desde la niñez hacia la adolescencia, seguido por un movimiento curvilíneo que indica una desaceleración del desarrollo seguido por una meseta, en la cual el desarrollo de las funciones ejecutivas se estabiliza durante la adolescencia y continúa hacia la adultez (Best y Miller, 2010; Flores Lázaro y Ostrosky-Shejet, 2013). Por este motivo se hace relevante estudiar de manera paralela la forma en la que el consumo de Marihuana afecta el desarrollo de las funciones ejecutivas en determinados momentos del desarrollo considerando que dichos procesos resultan ser fundamentales para el éxito en la vida e influyen de manera directa en el éxito académico desde edades tempranas (Cho et al., 2023), de forma que el objetivo de este estudio es comparar el desempeño en tareas de funcionamiento ejecutivo de niños y adolescentes entre 6 y 17 años con y sin antecedentes de consumo de Marihuana en diferentes rangos de edad.

Método

Participantes

Se realizó un muestreo no probabilístico con el objetivo de seleccionar 60 participantes con edades entre 6 y 17 años en proceso de escolarización en alguna institución

educativa de la ciudad de Bogotá a través de una convocatoria en varios colegios. En dicha convocatoria se publicó el objetivo de la investigación, los beneficios y el tratamiento de los datos personales. Se establecieron algunos criterios de inclusión para el grupo experimental: 1) niños y adolescentes escolarizados con edades entre 6 y 17 años, 2) presentar antecedentes de consumo de Marihuana de mínimo 1 año, y 3) reportar último consumo al menos 1 mes antes de la evaluación. Además, se incluyeron los siguientes criterios de exclusión: 1) presentar antecedentes de consumo de otras sustancias psicoactivas, 2) presentar antecedentes de enfermedad psiquiátrica, 3) presentar antecedentes de consumo de medicamentos psiquiátricos y 4) presentar deterioro visual o acústico que interfiera con la ejecución de la evaluación y con el desempeño cognitivo.

Instrumentos

Ficha de Información Sociodemográfica y Psicosocial

A través de una entrevista semiestructurada se recopiló información relevante para la interpretación y contextualización de los resultados de la investigación tales como: sexo, edad, estado civil, escolaridad, ocupación, lugar de residencia, estrato socioeconómico, antecedentes médicos y consumo de sustancias psicoactivas (SPA), entre otros aspectos.

Mini-International Neuropsychiatric Interview para Niños y Adolescentes (MINI-Kid) Versión en español 5.0.0

Se aplicó la entrevista neuropsiquiátrica internacional (MINI-Kid). Esta herramienta es una entrevista diagnostica estructurada de aplicación rápida la cual evalúa la presencia de trastornos neuropsiquiátricos con base en los criterios del DSM-IV y del CIE-10. La presencia de cada síntoma se evalúa con un puntaje de 1. La calificación se obtiene sumando las puntuaciones de cada sección y la misma se compara con los siguientes baremos: entre 0-10 = sin problemas significativos, puntuación entre 11-20 = problemas leves, puntuación entre 21-30 = problemas moderados, puntuación entre 31-40 = problemas graves y puntuación superior a 41 = problemas muy graves. Su aplicación tiene una duración promedio de 15 minutos y presenta un nivel de validez y confiabilidad alto (Högberg et al., 2019).

Escala de Matrices Progresivas Raven (Test de Raven)

El objetivo de este instrumento es evaluar el coeficiente intelectual a partir del razonamiento por analogías, la comprensión de formas y la capacidad de razonamiento por medio de estímulos figurativos. Para los participantes con edad superior a los 10 años se aplicó la Standard Progressive Matrices (SPM) consistente en un conjunto de matrices agrupadas en 5 series de 12 matrices cada una, mientras que para los participantes con edad inferior a los 10 años se utilizó la escala Coloured Progressive Matrices (CPM), la cual consiste en 36 matrices agrupadas en tres series de doce matrices cada una. Para la calificación, cada uno de los aciertos se puntúa con 1, se suman y se ponderan los resultados para extraer una medida de inteligencia fluida (Langener et al., 2022).

Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (BANFE-2)

La prueba fue diseñada en México y publicada en el año 2014, en la cual se integran 14 subpruebas que evalúan varios dominios ejecutivos y puede ser aplicada a participantes

desde los 6 años hasta los 85 años. La prueba presenta 4 subescalas: total área orbitofrontal, total área prefrontal anterior y total área dorsolateral y total funciones ejecutivas. Las puntuaciones de cada escala presentan una media de 100 y desviación estándar 15, en las que un resultado entre 85-115 se considera normal, una puntuación entre 70-84 se considera alteración leve-moderada y una puntuación inferior a 69 se considera como alteración severa. La prueba presenta un nivel de confiabilidad entre aplicaciones superior al 80 % mientras que su sensibilidad puede variar entre un 85 % para participantes con secuela de daño cerebral hasta un 90 % para participantes con declive cognitivo. Así mismo, informan que presenta una alta validez de constructo dado que las subpruebas se encuentran evaluadas sobre estudios de neuroimagen cerebral en vivo (Flores Lázaro y Ostrosky-Solís, 2013).

Procedimiento

Se realizó una convocatoria en redes sociales para diferentes colegios en la ciudad de Bogotá, en la cual se exponía el objetivo y los beneficios de la investigación y los interesados podían enviar un formulario para la preinscripción. Se identificaron los candidatos potenciales y se citó a los mismos a una jornada de socialización del proyecto, en la cual se expusieron los objetivos, ventajas y desventajas de la investigación. Los interesados firmaron el consentimiento y asentimiento informado ingresando al proyecto en calidad de candidatos y se les asignó una cita individual para la continuación de la segunda fase de la investigación.

En sesión individual se aplicó la entrevista semiestructurada para identificar información sociodemográfica, así como para identificar uso, frecuencia e historia de consumo de sustancias psicoactivas. Posteriormente, se realizó la aplicación del cuestionario MINI-KID para niños y adolescentes con el fin de identificar la existencia de trastornos neuropsiquiátricos que pudiera invalidar los resultados de las pruebas. Estas pruebas se aplicaron con el fin de verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión y una vez se identificó el cumplimiento de estos, los candidatos fueron vinculados al proyecto en calidad de participantes. Finalmente, se convocó a todos los participantes a una segunda sesión individual en la cual se aplicó la escala de matrices progresivas Raven Color (Test de Raven) y se realizó la aplicación de la BANFE-2.

Consideraciones Éticas

El objetivo del proyecto, así como el tratamiento de los participantes y el manejo de resultados, se encuentra bajo las consideraciones de la declaración de Helsinki para estudios médico-científicos, así como en la resolución número 008430 del Ministerio de Salud de 1993, la cual detalla las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia. El anteproyecto fue validado por el comité de ética de la Universidad San Buenaventura sede Bogotá.

Análisis de Datos

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de información sociodemográfica comparando al grupo con antecedentes y al grupo sin antecedentes de consumo, en el cual se analizaron los promedios y desviaciones estándar de variables como género, edad y escolaridad. En la descripción de los datos se incluyeron los promedios y desviaciones estándar obtenidas en la prueba de matrices de Raven y en el MINI-Kid para ambos grupos de investigación. Debido a

que la variable género es una variable de frecuencia se utilizó un estadístico chi cuadrado, mientras que para las demás variables de magnitudes se utilizó un estadístico T-Student para determinar la presencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Posteriormente, se realizó un análisis descriptivo de los desempeños en tareas de funcionamiento ejecutivo tomando los totales de las cuatro áreas de la batería BANFE 2 (área orbitofrontal, área prefrontal anterior, área dorsolateral y total funciones ejecutiva). De estas variables se analizaron los promedios y desviaciones estándar comparando el desempeño de cada área en ambos grupos de investigación.

Debido a que la intención de la investigación es realizar una aproximación sobre los efectos de la Marihuana en el desarrollo de las funciones ejecutivas durante la infancia y adolescencia, los grupos con antecedentes y sin antecedentes de consumo fueron divididos en tres grupos considerando su rango de edad: 6-9 años, 10 a 12 años y 13 a 17 años con el fin de identificar puntualmente la afectación de la Marihuana sobre el desarrollo de las funciones ejecutivas según etapa del desarrollo. Además, estos grupos fueron asignados con base en el número de pruebas aplicadas en la BANFE-2 ya que según el manual existe pruebas que solos son aplicadas para determinados rangos de edad, tales como los seleccionados para el análisis de datos. Esto permite identificar puntualmente afectaciones en la niñez temprana, intermedia y adolescencia asociadas al consumo de la sustancia.

Finalmente, se realizó un análisis comparativo de las áreas en cada uno de los grupos. Inicialmente se tomaron los datos del desempeño de cada área en cada grupo de análisis y se le aplicó la prueba de Shapiro-Wilk con el fin de identificar o descartar la existencia de distribución normal en los datos de cada variable. Para los tres grupos de comparación, la prueba Shapiro-Wilk arrojó que estos no se distribuían normalmente por lo que se utilizó un estadístico no paramétrico como la U de Mann-Whitney, mientras que cuando se tomaron los resultados de los participantes de todas las edades, la prueba Shapiro-Wilk indicó que estos si se distribuían normalmente, por lo que se decidió utilizar un estadístico paramétrico como la T-student para analizar los resultados globales del desempeño ejecutivo. Para todos los resultados comparativos se consideró una diferencia estadísticamente significativa cuando p valor < 0,05, así mismo se utiliza una medida de tamaño del efecto que para el caso del estadístico U de Mann-Whitney es la correlación de rangos (rB) mientras que para el estadístico T-student se utiliza la medida d de Cohen con el fin de evaluar el nivel de relación entre el consumo de Marihuana y el desempeño ejecutivo.

Resultados

Se realizó un análisis de las variables sociodemográficas, así como de los resultados de las pruebas de selección como el test de matrices de Raven y el cuestionario MINI-Kid para identificar criterios de inclusión en los participantes. En la Tabla 1 se presenta el total de participantes seleccionados para el grupo de referencia y grupo control, así como el análisis descriptivo y comparativo de la información sociodemográfica y los resultados del test de matrices de Raven y MINI-Kid para ambos grupos de investigación. En esta tabla se muestra un total de 30 participantes asignados para cada grupo de investigación. A pesar de que en el grupo con antecedentes de consumo hay una mayor proporción de mujeres, no existen diferencias

significativas en cuanto al género entre ambos grupos. Tampoco se presentaron diferencias significativas en cuanto a edad, escolaridad y coeficiente intelectual. Respecto al puntaje promedio del Mini-Kid, este fue más alto que el del grupo sin antecedentes de consumo con un promedio cercano al punto de corte (10), sin embargo, dicho puntaje se considera según la interpretación de la prueba “sin problemas significativos” y no presenta diferencias significativas respecto al grupo sin antecedentes.

Tabla 1

Datos sociodemográficos de los grupos con y sin consumo de marihuana

	Con consumo			**Sin Consumo**			***x²***	***p***
n	30			30				
Género M(F)	9(21)			14(16)			0.62	0.43
	Min-Max	*M*	*DE*	Min-Max	*M*	*DE*	*t*	*p*
Edad	6 - 17	10.9	3.1	6 - 17	11.1	3.2	0.25	0.81
Escolaridad	2 - 6	3.6	0.9	2 - 6	3.8	1.1	0.89	0.38
Matrices Raven (CI)	35 - 58	45.8	5.7	36 - 55	45.9	5,0	0.1	0.92
MINI-Kid	1 - 10	9.8	2.5	1 - 9	4.7	5.7	-1.85	0.07

Nota. Min (valor mínimo), Max (valor máximo), M (Promedio), DE (Desviación estándar). x^2 (valor del estadístico Chi – cuadrado). Género M (F) (masculino (femenino)) p (valor de p). CI (coeficiente intelectual).

En la Tabla 2 se observan algunos datos relacionados con la edad de inicio, frecuencia y patrones de consumo de los participantes del grupo con antecedentes de consumo. Los datos indican que las edades en las que la mayoría de los participantes iniciaron el consumo de marihuana fue durante la niñez intermedia específicamente a los 10 años de edad. Otras edades con proporción alta de inicio de consumo son en la niñez temprana sobre los 6 y 7 años de edad. El 80 % de los participantes reportaron tener una frecuencia de consumo 1 cigarrillo de Marihuana diario, mientras que el 20 % restante reportó consumir dos cigarrillos de Marihuana diarios.

Tabla 2

Aspectos relacionados con los patrones de uso de la sustancia en el grupo con consumo de Marihuana

Variable	**Nivel**	**Total**	**Proporción**
Edad de inicio de consumo	6	4	13 %
	7	4	13 %
	8	2	7 %
	9	3	10 %
	10	6	20 %
	11	3	10 %

continuación			
	12	3	10 %
	13	1	3 %
	14	1	3 %
	15	2	7 %
	16	1	3 %
Frecuencia Consumo	Diario	30	100%
	1	24	80%
Dosis Consumo cigarrillo	2	6	20%

Respecto al análisis del desempeño de las funciones ejecutivas en niños entre 6 y 9 años (ver Tabla 3), el grupo consumidor obtuvo un desempeño ejecutivo que de acuerdo con la prueba BANFE-2 se considera una alteración leve-moderada en las 4 áreas de evaluación. En contraste, los desempeños de los participantes sin antecedentes de consumo de Marihuana fueron normales.

Tabla 3

Comparación del desempeño ejecutivo entre participantes con consumo y sin consumo de Marihuana centre los 6 y 9 años de edad

	Con Consumo				**Sin Consumo**				**Resultados Comparativos**		
	n = 10				*n* = 10						
Área	Min-Max	*M*	*DE*	In	Min-Max	*M*	*DE*	In	*W*	*p*	rB
Orbitofrontal	67-125	79	17.5	A. L - M	86-114	97.2	9.65	N	87	0.006	0.74
Prefrontal Anterior	72-103	83.4	11.1	A. L - M	87-103	94.1	6.19	N	80	0.025	0.60
Dorsolateral	73-131	84.4	18.7	A. L - M	93-132	105.8	10.9	N	85.5	0.008	0.71
Funciones Ejecutivas	67-132	79.8	20.8	A. L - M	92-115	100.7	7.2	N	84	0.011	0.68

Nota: Min (valor mínimo), Max (valor máximo), M (Promedio), DE (Desviación estándar), In (Interpretación de resultado). A. L -M (alteración entre leve y moderada) N (Normal). W (valor del estadístico U de Mann-Whitney). p (p valor) y correlación de rangos (rB).

Respecto a los resultados comparativos, los participantes consumidores tuvieron puntajes significativamente diferentes a los de los participantes no consumidores en las cuatro áreas con un efecto de tamaño moderado. En síntesis, los resultados indican que los participantes entre 6 y 9 años sin antecedentes de consumo tuvieron desempeños significativamente superiores a los de los participantes consumidores con las mismas edades en todas las áreas relacionadas con el funcionamiento ejecutivo y la diferencia más significativa se presentó en el área orbitofrontal seguido del área dorsolateral.

En la Tabla 4 se presentan los resultados del funcionamiento ejecutivo del siguiente grupo etario de comparación correspondiente a los participantes entre 10 y 12 años de edad. En la tabla se puede observar que los participantes con antecedentes de consumo de Marihuana tuvieron un promedio que refleja una alteración leve-moderada en todas las áreas, mientras que los participantes sin antecedentes de consumo obtuvieron desempeños normales. En relación con los resultados comparativos, se observa que los desempeños de los participantes sin antecedentes de consumo son estadísticamente diferentes a los de los participantes con antecedentes de consumo en todas las áreas. La diferencia significativa en el área orbitofrontal y en el total de funciones ejecutivas presenta un efecto moderado, mientras que en el área dorsolateral el tamaño del efecto fue grande. En síntesis, se observa por tanto todas las diferencias fueron estadísticamente significativas y se resalta que las mayores diferencias en el desempeño ejecutivo estuvieron en los procesos asociados al área prefrontal medial seguido del área dorsolateral.

Tabla 4

Comparación del desempeño ejecutivo entre participantes con consumo y sin consumo de marihuana entre los 10 y 12 años de edad

	Con Consumo				**Sin Consumo**				**Resultados Comparativos**		
	n = 10				*n* = 10						
Área	Min-Max	*M*	*DE*	In	Min-Max	*M*	*DE*	In	*W*	*p*	rB
Orbitofrontal	66-102	79.4	13.83	A. L - M	69-105	92.5	11.42	N	77.5	0.041	0.55
Prefrontal Anterior	64-114	84.1	14.72	A. L - M	89-114	98.8	9.6	N	2.64	0.016	1.18
Dorsolateral	63-100	74.7	10.83	A. L - M	85-113	98.2	8.68	N	94	0.001	0.88
Funciones Ejecutivas	58-101	72.4	12.85	A. L - M	85-110	96.3	8.35	N	4.93	0.001	0.67

Nota. Min (valor mínimo), Max (valor máximo), M (Promedio), DE (Desviación estándar), In (Interpretación de resultado). A. L -M (alteración entre leve y moderada) N (Normal). W (valor del estadístico U de Mann-Whitney). p (p valor) y correlación de rangos (rB).

La Tabla 5 presenta los resultados en funcionamiento ejecutivo de los participantes con y sin consumo de Marihuana con edades entre 13 y 17 años. Los participantes del grupo consumidor presentan una alteración de tipo leve-moderada en todas las áreas de funcionamiento ejecutivo, mientras que los no consumidores presentan un desempeño normal. La tabla muestra que en todas las áreas se presentaron diferencias estadísticamente significativas con tamaños del efecto grande, excepto en el área prefrontal anterior en la que no se presentaron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 5

Comparación del desempeño ejecutivo entre participantes con consumo y sin consumo de marihuana entre los 13 y 17 años de edad

	Con Consumo				Sin Consumo				Resultados Comparativos		
	n = 10				*n* = 10						
Área	Min-Max	*M*	*DE*	In	Min-Max	*M*	*DE*	In	*T*	*p*	C's d
Orbitofrontal	44-125	83.8	20.46	A. L - M	89-121	106.1	12.28	N	2.96	0.0084	1.32
Prefrontal Anterior	70-112	84.7	12.56	A. L - M	76-117	94.5	12.48	N	1.75	0.1	0.78
Dorsolateral	45-98	74.3	14.16	A. L - M	77-109	93	10.8	N	3.32	0.0038	1.49
Funciones Ejecutivas	50-105	72.6	15.33	A. L - M	78-111	94.9	11.42	N	3.69	0.0016	1.65

Nota. Min (valor mínimo), Max (valor máximo), M (Promedio), DE (Desviación estándar), In (Interpretación de resultados promedio). A. L - M (alteración entre leve y moderada). N (normal). T (valor del estadístico T-Student). p (p valor). C's d (medida Cohen's d: tamaño del efecto como estadístico).

En la Tabla 6 se presenta un análisis global del desempeño ejecutiva de los 60 participantes de la muestra, en donde se observa que todas las áreas en el grupo consumidor presentan una alteración leve-moderada mientras que los no consumidores presentaron resultados normales. Se observa a demás que existen diferencias estadísticamente significativas con tamaños del efecto grande.

Tabla 6

Comparación general del desempeño ejecutivo entre participantes con consumo y sin consumo de Marihuana

	Con Consumo				Sin Consumo				Resultados Comparativos		
	n = 30				*n* = 30						
Área	Min-Max	*M*	*DE*	In	Min-Max	*M*	*DE*	In	*T*	*p*	C's d
Orbitofrontal	44-125	80.73	17.02	A. L - M	69-121	98.6	12.21	N	46.72	< .001	1.21
Prefrontal Anterior	63-114	84.07	11.21	A. L - M	76-117	95.8	9.67	N	40.76	< .001	1.05
Dorsolateral	45-131	77.8	15.19	A. L - M	77-132	99	11.21	N	61.51	< .001	1.59
Funciones Ejecutivas	50-132	74.93	16.46	A. L - M	78-115	97.3	9.20	N	64.96	< .001	1.68

Nota. Min (valor mínimo), Max (valor máximo), M (Promedio), DE (Desviación estándar), In (Interpretación de resultados promedio con base en el manual de la BANFE-2. A. L - M (alteración entre leve y moderada). N (normal). *T* (valor del estadístico de prueba T-Student). *p* (p valor). C's d (medida C Cohen's d: tamaño del efecto).

Discusión

La presente investigación tuvo como objetivo comparar las funciones ejecutivas de niños y adolescentes entre 6 y 17 años con y sin antecedentes de consumo de Marihuana. Se realizó un muestreo no probabilístico tomando 60 participantes, la mitad de ellos con antecedentes de consumo de Marihuana y la otra mitad sin antecedentes de consumo, a quienes se les realizó una evaluación transversal a través de la batería de lóbulos frontales y funcionamiento ejecutivo BANFE-2. El desempeño ejecutivo de los participantes fue analizado en función de tres grupos de edad asignados con el objetivo de analizar el desarrollo de las funciones ejecutivas en determinadas edades: 6 a 9 años, 10 a 12 años y 13 a 17 años.

Los resultados de la prueba de matrices de Raven para evaluar el coeficiente intelectual indican que no existen diferencias significativas en cuanto al desempeño cognitivo global. Estos hallazgos están relacionados con reportes previos en los que se indica que el inicio temprano del consumo de Marihuana no provoca un deterioro del funcionamiento cognitivo global sino hasta varios años después de haber iniciado el consumo así como tampoco se presentan diferencias neuroanatómicas hasta varios años después de haber iniciado el consumo (Osuch et al., 2016) de manera que los bajos puntajes en CI como consecuencia de la Marihuana pueden esperarse tras el uso crónico de la sustancia, la cual produce deterioros irreversibles en la adultez a pesar de haber abandonado el consumo (Frolli et al., 2021; Pozo-Hernández et al., 2019). Adicionalmente, se ha mencionado que el deterioro cognitivo global como efecto de la Marihuana obedece más a factores como una frecuencia de consumo de la sustancia por encima de 5 cigarrillos diarios (Fried et al., 2002), mientras que un consumo frecuente genera mayor impacto debido a la sensibilidad neuronal propia del periodo adolescente (Frolli et al., 2021). Lo anterior concuerda con los resultados de este estudio en el sentido en que la edad promedio de los participantes del grupo consumidor fue 10,9 años y la edad de inicio de consumo promedio fue de 10,2, mientras que la frecuencia de consumo fue inferior a dos cigarrillos diarios, por lo que el corto intervalo de tiempo entre el inicio de consumo y la edad actual, así como la baja dosis de la sustancia podrían no ser suficientes para ocasionar un deterioro en el funcionamiento cognitivo global.

Por otra parte, los resultados obtenidos en el MINI-Kid sugiere que los participantes con antecedentes de consumo de Marihuana presentan mayor cantidad de síntomas neuropsiquiátricos, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Estudios recientes informan que el uso frecuente de Marijuana está asociado con un amplio rango de problemas psiquiátricos, entre los que se destaca la presencia de sintomatología psicótica (García Álvarez et al., 2019; Karila et al., 2014; Vaucher et al., 2018), pero también se encuentra asociado con trastornos del estado de ánimo y trastornos de ansiedad (Osuch et al., 2016; Rusby et al., 2019). Lo anterior indica que posiblemente, el obtener una muestra más grande de participantes podría desplazar el efecto estadístico permitiendo que el reporte de sintomatología neuropsiquiátrica a través del MINI-Kid pudiera resultar estadísticamente superior en el grupo con antecedentes de consumo.

Respecto a los resultados en el desempeño ejecutivo de niños entre los 6 y 9 años, los participantes consumidores presentaron desempeños significativamente más bajos en todas las áreas, con un efecto más significativo en el área orbitofrontal la cual regula procesos como control inhibitorio, procesamiento riesgo-beneficio, mantenimiento de selecciones y regulación

emocional (Flores et al., 2014). Investigaciones previas corroboran que en edades iniciales el consumo de Marihuana genera alteraciones en regiones prefrontales fronto-mediales asociadas con el control inhibitorio (Chye et al., 2020; Guo et al., 2020; Noland et al., 2003; Paige y Colder, 2020) y por regiones orbitofrontales como el procesamiento riesgo beneficio (De Bellis et al., 2013). Los resultados de estas investigaciones sugieren que el consumo temprano de Marihuana antes de los 10 años genera un impacto sobre las habilidades de inhibición y en toma de decisiones que perduran hasta la etapa adolescente (De Bellis et al., 2013; Gruber et al., 2012).

Por otro lado, se observa que en el grupo de participantes de 10 a 12 años todas las escalas tuvieron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, en esta ocasión los tamaños del efecto indican que las áreas más comprometidas son la corteza prefrontal medial y la corteza dorsolateral. Lo anterior concuerda con lo reportado por revisiones sistemáticas en las cuales se ha mencionado que el consumo crónico de Marihuana por más de 6 meses causa dificultades en procesos como inhibición, incremento de la impulsividad, alteraciones en flexibilidad cognitiva, atención compleja, memoria de trabajo y memoria a largo plazo, procesos asociados al funcionamiento de la región dorsolateral (Figueiredo et al., 2020). En la misma línea, investigaciones han demostrado que el consumo prolongado de Marihuana modifica la dinámica de funcionamiento de neurotransmisores como los cannabinoides y el GABA a nivel de la corteza prefrontal dorsolateral, además de inducir cambios en el grosor de dicha región cortical que estarían estrechamente ligados con déficit en su funcionamiento (Cohen y Weinstein, 2018; Renard et al., 2018; Taurisano et al., 2021).

Respecto al desempeño en el grupo de participantes entre 13 y 17 años, se presentó un deterioro en funciones ejecutivas en todas las cuatro áreas de evaluación excepto en el área prefrontal anterior la cual se encarga de procesos como la abstracción, la formación de conceptos y la metacognición. De acuerdo con las trayectorias del desarrollo de las funciones ejecutivas, estos procesos tienen un rápido crecimiento precisamente en la niñez tardía y comienzos de la adolescencia (Flores et al., 2014), paralelamente otros estudios han reportado que el área prefrontal anterior presenta un importante proceso de mielinización durante la infancia tardía e inicios de la adolescencia generando incrementos en habilidades como la memoria de trabajo, integración de experiencias pasadas con perspectivas futuras, asociación de datos discontinuos, capacidad de abstracción y adquisición de valores abstractos (Levy, 2024).

A nivel global, todos los grupos se presentan déficits significativos en los procesos de inhibición y procesamiento riesgo-beneficio asociados al funcionamiento de la corteza orbitofrontal. Estudios previos sugieren que alteraciones en estos dos procesos pueden comenzar entre los 6 y 8 años y continuar hacia la adolescencia tal como se observó en este estudio (Gruber et al., 2012; Jacobus y Tapert, 2014). Los estudios en los que se ha encontrado alteraciones en la respuesta del sistema de recompensa, también reportan un deterioro en los procesos de inhibición y de procesamiento riesgo-beneficio como consecuencia del consumo de Marihuana desde edades tempranas que se prolonga hacia la adolescencia (Frolli et al., 2021; Jacobus y Tapert, 2014). Otros estudios reportan cambios en la activación de regiones orbitofrontales bilateral y en los mecanismos de reforzamiento produciendo alteraciones crónicas en toma de decisiones e inhibición (De Bellis et al., 2013), así como en la toma de decisiones y planificación (Churchwell et al., 2010; Chye et al., 2020; Shollenbarger et al., 2015).

En relación con otros procesos ejecutivos asociados al área prefrontal anterior, existen pocos estudios en los que se haya evaluado habilidades metacognitivas en consumidores de

Marihuana a edades tempranas. En esta investigación se encontró que procesos como la metamemoria, la abstracción y la comprensión del sentido figurado se encuentran gravemente alterados tanto en la niñez temprana como en la niñez intermedia, pero tiende a mejorar hacia la adolescencia. En ausencia de estudios relacionados, autores han mencionado una alteración de la arquitectura de los circuitos cortico-subcorticales y de las regiones prefrontales que afecta la ejecución de procesos top-down (Jacobus y Tapert, 2014), mientras que otros autores han destacado un menor grosor en el área prefrontal anterior en adolescentes consumidores de Marihuana, siendo dicha diferencia mayor en aquellos quienes comenzaron a consumir más tempranamente (Filbey et al., 2015). Es posible que el deterioro de la CPFa y de los procesos asociados, dependa de la edad de inicio del consumo, de forma que quienes comenzaron a consumir más tardíamente, no presentan un deterioro significativamente diferente a quienes no consumen, tal como se observó en este estudio, sin embargo, se requiere realizar más estudios para confirmar la hipótesis recientemente planteada.

Respecto a los procesos asociados a la corteza prefrontal dorsolateral, diversos estudios han corroborado que el consumo de Marihuana en edad adolescente afecta procesos como la memoria de trabajo, observado en un menor número de respuestas correctas en pruebas de organización de estímulos de diferente categoría, hallazgo el cual se correlaciona con una reducción del volumen hipocampal izquierdo en comparación con participantes sin consumo de Marihuana (Paul y Bhattacharyya, 2021) y con una hipoperfusión de la región dorsolateral izquierda (Ho et al., 2023; Tervo-Clemmens et al., 2018). Los déficits ejecutivos generales observados en participantes con antecedentes de consumo de Marihuana, se encuentran asociados a diferente tipo de mecanismo fisiopatológico que altera el funcionamiento de los lóbulos frontales (Shollenbarger et al., 2015).

Realizando una síntesis de dichos mecanismos fisiopatológicos, se tiene por un lado que estudios reportan la presencia de una disfunción en el funcionamiento de la región dorsolateral especialmente relacionada con la alteración de los sistemas cannabinoides y de los sistemas asociados al GABA que comunican la región prefrontal dorsolateral con regiones subcortical (Cohen y Weinstein, 2018; Renard et al., 2018; Taurisano et al., 2021). Otros estudios han observado que existe una alteración a nivel del circuito de recompensa cerebral que involucra directamente las conexiones entre la corteza orbitofrontal y las conexiones eferentes y aferentes relacionadas con estructuras subcorticales como el núcleo accumbens y el área tegmental ventral, de manera que la disrupción en estas áreas estaría directamente relacionada con los déficits en inhibición y en procesamiento riesgo-beneficio (Guo et al., 2020; Paige y Colder, 2020). Es claro que en todos los grupos de consumidores hay una disfunción ejecutiva en la que se sugiere que hay una afectación más grave cuando el consumo se presenta en edades tempranas, en relación con el grupo de menor edad (6 a 9 años) versus los demás grupos etarios, se concluye que las funciones ejecutivas mayormente afectadas son, control inhibitorio, memoria de trabajo, metamemoria, flexibilidad mental y toma de decisiones, mientras en los grupos de mayor edad se evidencia mayor afectación en la planeación, flexibilidad mental, fluidez verbal y memoria de trabajo.

Limitaciones y Conclusión

Algunas limitaciones del estudio están relacionadas con las dificultades presentadas para la selección de la muestra. En primera instancia, debido a que la mayoría de los participantes

experimentaron en su infancia fenómenos de violencia, carencia de recursos, entre otros eventos potencialmente traumáticos, estos factores pueden encontrarse participando tanto en el inicio como el mantenimiento del consumo los cuales no fueron incluidos dentro del análisis de resultados en esta investigación. Una segunda limitación está relacionada con el bajo tamaño de la muestra ya que, al incluir solo a 10 participantes por cada grupo de análisis, los resultados pueden presentar limitaciones en cuanto a su generalización. Otra limitación, se encuentra relacionada con la ausencia de baremos colombianos para la interpretación de resultados de la BANFE-2, de manera que los resultados respecto al desempeño cognitivo deberían estudiarse con cautela y teniendo en cuenta que las diferencias presentadas entre participantes con y sin antecedentes de consumo no cuentan con una normalización adaptada a la población colombiana.

A manera de conclusión, en el grupo de participantes de 6 a 9 años, aquellos con antecedentes de consumo de sustancias presentan un desempeño significativamente inferior en todas las áreas de funcionamiento ejecutivo en comparación con los no consumidores, siendo el deterioro a nivel orbitofrontal y dorsolateral los más relevantes. Respecto al grupo de participantes de 10 a 12 años, aquellos con antecedentes de consumo, presentaron un desempeño significativamente inferior en procesos asociados al área prefrontal medial como inhibición, toma de decisiones y seguimiento de reglas y en el área dorsolateral, especialmente en procesos como: memoria de trabajo verbal y visoespacial, fluidez verbal, planeación visoespacial, abstracción y metamemoria. Mientras que, respecto al grupo de participantes entre 13 y 17 años, las áreas orbitofrontales y dorsolaterales presentaron desempeños significativamente diferente, con alteraciones especial para el grupo consumidor en procesos como: planeación, control inhibitorio, toma de decisiones y flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo, fluidez verbal y planeación visoespacial.

Los resultados generales del estudio indican que el deterioro ejecutivo global, no depende solamente de los efectos neurotóxicos inmediatos asociados con la intoxicación a corto o largo plazo de la Marihuana, sino que el deterioro ejecutivo está asociado con cambios en las trayectorias del desarrollo neuronal que modifican el funcionamiento normal de las estructuras cortico-subcorticales y su desarrollo adecuado desde la adolescencia hacia la adultez, tal como se ha observado que la Marihuana genera cambios en las trayectorias de la sustancia blanca y la sustancia gris desde la infancia hacia la adolescencia (Jacobus y Tapert, 2014). Con base en los resultados de esta investigación, sería pertinente que las instituciones prestadoras de salud desarrollen protocolos de evaluación neurocognitiva para niños y adolescentes con problemas de consumo de Marihuana, lo cual permitiría mejorar la calidad de la evaluación, así como brindar una prognosis más amplia de cada uno de los casos. Así mismo, sería adecuado incluir sesiones de habilitación o rehabilitación cognitiva dentro del tratamiento integral para los participantes con consumo de Marihuana con una evaluación neuropsicológica previa que dé cuenta a profundidad de cada una de los procesos cognitivos y la funcionalidad neuropsicológica de la persona.

Referencias

Araos, P., Calado, M., Vergara-Moragues, E., Pedraz, M., Pavón, F. J., y Rodríguez de Fonseca, F. (2014). Adicción a cannabis: Bases neurobiológicas y consecuencias médicas. *Revista Española de Drogodependencias, 2*, 9-30.

Best, J. R., y Miller, P. H. (2010). A developmental perspective on executive function. *Child Development, 81*(6), 1641-1660. https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2010.01499.x

Brofman, J., y Delgado, C. (2011). Evaluación neuropsicológica en un caso de consumo de cannabis. *Ajayu Órgano de Difusión Científica del Departamento de Psicología UCBSP, 10*(1), 53-83.

Camchong, J., Lim, K. O., y Kumra, S. (2017). Adverse effects of cannabis on adolescent brain development: A longitudinal study. *Cerebral Cortex, 27*(3), 1922–1930. https://doi.org/10.1093/cercor/bhw015

Cho, I., Hosseini-Kamkar, N., Song, H., y Morton, J. B. (2023). Culture, executive functions, and academic achievement. *Frontiers in Psychology, 14*, 1100537. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1100537

Churchwell, J. C., Lopez-Larson, M., y Yurgelun-Todd, D. A. (2010). Altered frontal cortical volume and decision making in adolescent cannabis users. *Frontiers in Psychology, 1*, 225. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2010.00225

Chye, Y., Christensen, E., y Yücel, M. (2020). Cannabis use in adolescence: A review of neuroimaging findings. *Journal of Dual Diagnosis, 16*(1), 83-105. https://doi.org/10.1080/15504263.2019.1636171

Cohen, K., Mama, Y., Rosca, P., Pinhasov, A., y Weinstein, A. (2020). Chronic use of synthetic cannabinoids is associated with impairment in working memory and mental flexibility. *Frontiers in Psychiatry, 11*, 602. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00602

Cohen, K., y Weinstein, A. (2018). The effects of cannabinoids on executive functions: Evidence from cannabis and synthetic cannabinoids—A systematic review. *Brain Sciences, 8*(3), 40. https://doi.org/10.3390/brainsci8030040

Colzato, L. S., Ruiz, M. J., van den Wildenberg, W. P., y Hommel, B. (2011). Khat use is associated with impaired working memory and cognitive flexibility (2011). *PLoS One, 6*(6), e20602. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020602

Connor, J. P., Stjepanović, D., Le Foll, B., Hoch, E., Budney, A. J., y Hall, W. D. (2021). Cannabis use and cannabis use disorder. *Nature Reviews Disease Primers, 7*(1), 16. https://doi.org/10.1038/s41572-021-00247-4

De Bellis, M. D., Wang, L., Bergman, S. R., Yaxley, R. H., Hooper, S. R., y Huettel, S. A. (2013). Neural mechanisms of risky decision-making and reward response in adolescent onset cannabis use disorder. *Drug and Alcohol Dependence, 133*(1), 134-145. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.05.020

deShazo, R. D., Parker, S. B., Williams, D., Ingram, J. B., Elsohly, M., Rodenmeyer, K., y McCullouch, K. (2019). Marijuana's effects on brain structure and function: What do we know and what should we do? A brief review and commentary. *American Journal of Medicine, 132*(3), 281-285. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.09.006

Figueiredo, P. R., Tolomeo, S., Steele, J. D., y Baldacchino, A. (2020). Neurocognitive consequences of chronic cannabis use: A systematic review and meta-analysis.

Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 108, 358-369. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.10.014

Filbey, F. M., McQueeny, T., DeWitt, S. J., y Mishra, V. (2015). Preliminary findings demonstrating latent effects of early adolescent marijuana use onset on cortical architecture. *Developmental Cognitive Neuroscience, 16*, 16-22. https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.10.001

Flores, J. C., Castillo-Preciado, R. E., y Jiménez-Miramonte, N. A. (2014). Desarrollo de funciones ejecutivas, de la niñez a la juventud. *Anales de Psicología, 3*0(2), 463-473. https://doi.org/10.6018/analesps.30.2.155471

Flores Lázaro, J. C., y Ostrosky-Shejet, F. (2013). *Desarrollo neuropsicológico de lóbulos frontales y funciones ejecutivas* (1a. ed.). Manual Moderno.

Fontes, M. A., Bolla, K. I., Cunha, P. J., Almeida, P. P., Jungerman, F., Laranjeira, R. R., Bressan, R. A., y Lacerda, A. L. T. (2011). Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. *British Journal of Psychiatry, 198*(6), 442-447. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.077479

Fried, P., Watkinson, B., James, D., y Gray, R. (2002). Current and former marijuana use: Preliminary findings of a longitudinal study of effects on IQ in young adults. *Canadian Medical Association Journal, 166*(7), 887–891.

Frolli, A., Ricci, M. C., Cavallaro, A., Lombardi, A., Bosco, A., Di Carmine, F., Operto, F. F., y Franzese, L. (2021). Cognitive development and cannabis use in adolescents. *Behavioral Sciences, 11*(3), 37. https://doi.org/10.3390/bs11030037

García Álvarez, L., Gomar, J. J., García-Portilla, M. P., y Bobes, J. (2019). Consumo de cannabis y alteraciones cognitivas en esquizofrenia y primeros episodios psicóticos. *Adicciones, 31*(2), 89. https://doi.org/10.20882/adicciones.1328

Gruber, S. A., Sagar, K. A., Dahlgren, M. K., Racine, M., y Lukas, S. E. (2012). Age of onset of marijuana use and executive function. *Psychology of Addictive Behaviors, 26*(3), 496-506. https://doi.org/10.1037/a0026269

Guo, S., Huang, Y., Zhang, Y., Huang, H., Hong, S., y Liu, T. (2020). Impacts of exercise interventions on different diseases and organ functions in mice. *Journal of Sport and Health Science, 9*(1), 53–73. https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.07.004

Ho, B.-C., Barry, A. B., Koeppel, J. A., Macleod, J., Boyd, A., David, A., y O'Leary, D. S. (2023). Recreational marijuana use, adolescent cognitive development, and schizophrenia susceptibility. *Biological Psychiatry Global Open Science, 3*(2), 222-232. https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2022.01.008

Högberg, C., Billstedt, E., Björck, C., Björck, P.-O., Ehlers, S., Gustle, L.-H., Hellner, C., Höök, H., Serlachius, E., Svensson, M. A., y Larsson, J.-O. (2019). Diagnostic validity of the MINI-KID disorder classifications in specialized child and adolescent psychiatric outpatient clinics in Sweden*. BMC Psychiatry, 19*(1), 142. https://doi.org/10.1186/s12888-019-2121-8

Humphreys, R. K., Puth, M.-T., Neuhäuser, M., y Ruxton, G. D. (2019). Underestimation of Pearson's product moment correlation statistic. *Oecologia, 189*(1), 1-7. https://doi.org/10.1007/s00442-018-4233-0

Jacobus, J., y Tapert, S. (2014). Effects of cannabis on the adolescent brain. *Current Pharmaceutical Design, 20*(13), 2186-2193. https://doi.org/10.2174/1381612811319999042 6

Jager, G., Van Hell, H. H., De Win, M. M. L., Kahn, R. S., Van Den Brink, W., Van Ree, J. M., y Ramsey, N. F. (2007). Effects of frequent cannabis use on hippocampal activity during an associative memory task. *European Neuropsychopharmacology, 17*(4), 289-297. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.10.003

Karila, L., Roux, P., Rolland, B., Benyamina, A., Reynaud, M., Aubin, H.-J., y Lancon, C. (2014). Acute and long-term effects of cannabis use: A review. *Current Pharmaceutical Design, 20*(25), 4112-4118. https://doi.org/10.2174/1381612811319999062 0

Langener, A. M., Kramer, A., Van Den Bos, W., y Huizenga, H. M. (2022). A shortened version of Raven's standard progressive matrices for children and adolescents. *British Journal of Developmental Psychology, 40*(1), 35-45. https://doi.org/10.1111/bjdp.12381

Levy, R. (2024). The prefrontal cortex: From monkey to man. *Brain, 147*(3), 794-815. https://doi.org/10.1093/brain/awad389

Luo, J. J., Wallace, W., y Kusiak, J. W. (2022). A tough trek in the development of an anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease: Do we see hope in the distance? *Journal of the Neurological Sciences, 438*, 120294. https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120294

Moreno, M., Estevez, A. F., Zaldivar, F., Montes, J. M., Gutiérrez-Ferre, V. E., Esteban, L., Sánchez-Santed, F., y Flores, P. (2012). Impulsivity differences in recreational cannabis users and binge drinkers in a university population. *Drug and Alcohol Dependence, 124*(3), 355–362. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.02.011

Noj, J., y Ramirez, R. (2022). Efectos en las funciones ejecutivas por el consumo de cannabis en jóvenes. Revista Académica Sociedad del Conocimiento Cunzac, 2(2), 249-258. https://doi.org/10.46780/sociedadcunzac.v2i2.52

Noland, J. S., Singer, L. T., Arendt, R. E., Minnes, S., Short, E. J., y Bearer, C. F. (2003). Executive functioning in preschool-aged children prenatally exposed to alcohol, cocaine, and marijuana. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 27*(4), 647–656. https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000060525.10536.F6

Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (2019). Panorama mundial de la demanda y la oferta de drogas informe mundial sobre las drogas 2019. Ed. Naciones Unidas. https://wdr.unodc.org/wdr2019/field/B2_S.pdf

Orejuela, W. R., Millares, D. A., Andrade, A. O. P., y García, J. H. V. (2019). ESTUDIO NACIONAL DE CONSUMO DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS COLOMBIA 2019.

Organización Mundial de la Salud. (2020). Reporte Mundial sobre Drogas 2020 (6; 20, p. 52). Organización de las Naciones Unidas.

Osuch, E. A., Manning, K., Hegele, R. A., Théberge, J., Neufeld, R., Mitchell, D., Williamson, P., y Gardner, R. C. (2016). Depression, marijuana use, and early-onset marijuana use conferred unique effects on neural connectivity and cognition. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 134*(5), 399-409. https://doi.org/10.1111/acps.12629

Paige, K. J., y Colder, C. R. (2020). Long-term effects of early adolescent marijuana use on attentional and inhibitory control. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs, 81*(2), 164–172. https://doi.org/10.15288/jsad.2020.81.164

Paul, S., y Bhattacharyya, S. (2021). Cannabis use-related working memory deficit mediated by lower left hippocampal volume. *Addiction Biology, 26*(4), e12984. https://doi.org/10.1111/adb.12984

Potenza, M. N., y Morie, K. (2021). A mini-review of relationships between cannabis use and neural foundations of reward processing, inhibitory control and working memory. *Frontiers in Psychiatry, 12,* 657371. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.657371

Pozo-Hernández, E., Mariño-Tamayo, C., y Ramos-Galarza, C. (2019). Efectos neuropsicológicos por el consumo de marihuana en adultos jóvenes. *Revista Panamericana de Neuropsicología, 13(*3), 21-28. https://doi.org/10.7714/CNPS/13.3.201

Renard, J., Rushlow, W. J., y Laviolette, S. R. (2018). Effects of adolescent THC exposure on the prefrontal GABAergic system: Implications for schizophrenia-related psychopathology. *Frontiers in Psychiatry, 9*, 281. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00281

Rusby, J. C., Westling, E., Crowley, R., Mills, K. L., y Light, J. M. (2019). Associations between marijuana use and anxious mood lability during adolescence. *Addictive Behaviors, 92*, 89-94. https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.12.029

Shollenbarger, S. G., Price, J., Wieser, J., y Lisdahl, K. (2015). Impact of cannabis use on prefrontal and parietal cortex gyrification and surface area in adolescents and emerging adults. *Developmental Cognitive Neuroscience, 16*, 46–53. https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.07.004

Taurisano, P., Pergola, G., Monda, A., Antonucci, L. A., Di Carlo, P., Piarulli, F., Passiatore, R., Papalino, M., Romano, R., Monaco, A., Rampino, A., Bonvino, A., Porcelli, A., Popolizio, T., Bellotti, R., Bertolino, A., y Blasi, G. (2021). The interaction between cannabis use and a CB1-related polygenic co-expression index modulates dorsolateral prefrontal activity during working memory processing. *Brain Imaging and Behavior, 15*(1), 288–299. https://doi.org/10.1007/s11682-020-00256-z

Tervo-Clemmens, B., Simmonds, D., Calabro, F. J., Day, N. L., Richardson, G. A., y Luna, B. (2018). Adolescent cannabis use and brain systems supporting adult working memory encoding, maintenance, and retrieval. *NeuroImage, 169*, 496-509. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.041

Torres-Berrio, A., Cuesta, S., Lopez-Guzman, S., y Nava-Mesa, M. O. (2018). Interaction Between stress and addiction: Contributions from Latin-American neuroscience*. Frontiers in Psychology, 9*, 2639. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02639

Vaucher, J., Keating, B. J., Lasserre, A. M., Gan, W., Lyall, D. M., Ward, J., Smith, D. J., Pell, J. P., Sattar, N., Paré, G., y Holmes, M. V. (2018). Cannabis use and risk of schizophrenia: A Mendelian randomization study. *Molecular Psychiatry, 23*(5), 1287-1292. https://doi.org/10.1038/mp.2016.252

Verdejo-García, A. J., López-Torrecillas, F., Aguilar De Arcos, F., y Pérez-García, M. (2005). Differential effects of MDMA, cocaine, and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: A multiple regression analysis. *Addictive Behaviors, 30*(1), 89-101. https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.04.015

Winward, J. L., Hanson, K. L., Tapert, S. F., y Brown, S. A. (2014). Heavy alcohol use, marijuana use, and concomitant use by adolescents are associated with unique and shared cognitive

decrements. *Journal of the International Neuropsychological Society, 20*(8), 784-795. https://doi.org/10.1017/S1355617714000666

Efecto de los Hábitos Sobre el Estrés Percibido y Fisiológico en Estudiantes Universitarios Antes y Durante Exámenes

Oscar Uriel Castillo Aldana y Mayra Linné Almanza Sepúlveda

Universidad La Salle Bajío, Campus Campestre. León, Guanajuato, México.

Nota de Autor

Mayra Linné Almanza Sepúlveda https://orcid.org/0000-0002-6478-8082

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a Mayra Linné Almanza Sepúlveda. Av. Universidad 602, Col. Lomas del Campestre. C.P. 37150, León, Gto, México. Teléfono: (+52) (477) 710 85 00 (ext. 2412). Correo electrónico: malmanza@lasallebajio.edu.mx

Resumen

Introducción. El estrés es común entre estudiantes universitarios, especialmente durante exámenes, y los hábitos de sueño, alimentación y ejercicio influyen en su regulación. La interacción antes y durante exámenes ha sido poco explorada. *Objetivo.* Analizar la relación entre los hábitos de sueño, alimentación y ejercicio, y el estrés percibido y fisiológico en estudiantes universitarios antes y durante exámenes. *Método.* 115 estudiantes de carreras, semestres y parciales diferentes respondieron la escala de estrés percibido (EP) antes y durante exámenes, proporcionando datos sobres sus hábitos (sueño, ejercicio y alimentación), además, se midieron sus concentraciones de cortisol. Se realizaron correlaciones entre el EP y cortisol antes y durante exámenes, y ANCOVAs para comparar los niveles de EP y cortisol entre grupos según sus hábitos (ej. bueno, regular y malo). *Resultados.* Se encontró correlación entre el EP antes y durante exámenes (r = .78, p < .001) y el cortisol en ambos momentos (r = .40, p < .001). El EP incrementó durante exámenes, *(*t =−2.12, p=.03). Los ANCOVA´s mostraron que estudiantes con mala calidad de sueño reportaron mayor EP antes (F = 12.29, p < .001) y durante exámenes (F = 4.73, p = .01). Aquellos con mala alimentación mostraron más EP durante exámenes (F = 5.76, p = .004). Como covariantes, carrera y parcial, influyeron en el cortisol durante exámenes (p < .05). *Conclusión.* Estos hallazgos subrayan la importancia de mejorar la calidad del sueño y alimentación en estudiantes, lo que podría reducir el estrés e incrementar su bienestar.

Palabras clave: estrés percibido; cortisol en saliva; hábitos de sueño, alimentación y ejercicio; antes y durante exámenes

Effect of Habits on Perceived and Physiological Stress in University Students Before and During Exams

Abstract

Introduction. Stress is a common condition among undergraduate students, especially during exams. Sleep, dietary, and exercise habits modulate stress regulation, but their interactions before and during exams have been underexplored. *Aim.* To analyze the relationship between sleep, exercise and dietary habits, and perceived and physiological stress in university students before and during exams. *Method.* 115 students from various programs and semesters were assessed during mid-term and final exams. They completed the Perceived Stress Scale (PSS) before and during exams. Sleep, exercise, and dietary habits were self-reported, and salivary cortisol concentrations were measured. Correlation analyses were conducted between PSS scores and cortisol levels, before and during exams. ANCOVA analyses were conducted to examine differences in perceived and physiological stress based on groups according to their habits (e.g., good, regular, and poor). *Results.* A positive correlation was found between PSS before and during exams (r = .78, p < .001), as well as cortisol during these periods (r = .40, p < .001). PSS significantly increased during exams, *(*t = -2.12, p = .03). Students with poor sleep quality reported higher stress before (F = 12.29, p < .001) and during exams (F = 4.73, p = .01). Poor dietary habits were also linked to higher stress during exams (F = 5.76, p = .004). Academic program and mid-term period affected cortisol levels during exams (p < .05). *Conclusion.* These

findings highlight the importance of improving sleep quality and dietary habits among students, which could reduce stress and enhance their well-being.

Keywords: perceived stress; salivary cortisol; sleep, dietary and exercise habits; before and during exams

Efecto de los Hábitos Sobre el Estrés Percibido y Fisiológico en Estudiantes Universitarios Antes y Durante Exámenes

El estrés percibido hace referencia a la interpretación subjetiva que hace el individuo sobre qué tan amenazante le parece determinada situación (Phillips et al., 2009; Singh et al., 2012; Zárate-Depraect et al., 2018), mientras que el estrés fisiológico es la respuesta física del organismo ante esa misma amenaza (Casado Urizar et al., 2022; Cueto, 2019), incrementado los niveles de la hormona del estrés, el cortisol (Lacey et al., 2000).

En los estudiantes universitarios, el estrés percibido puede tener lugar cuando de manera subjetiva se considera que las demandas de su entorno académico sobrepasan los límites de lo que puede manejar, por lo que entra en un estado de alarma y pierde el control de afrontarlas (Zárate-Depraect et al., 2018). En estudiantes universitarios, el cortisol se ha asociado con mayor latencia de sueño, incrementos en el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura (Gallegos, 2021). Otros estudios han mostrado que las horas de sueño disminuyen con relación a los periodos de exámenes, de tal manera que, en promedio, los estudiantes duermen dos horas menos en periodos de exámenes, comparados a cuando no están siendo evaluados (Escobar-Noriega y Cortes-Romero, 2021). Además, se han reportado menores niveles de cortisol en el periodo de exámenes comparado con periodos sin exámenes (De La Banda et al., 2004; Escobar-Noriega y Cortes-Romero, 2021; Loft et al., 2007; Siachoque et al., 2006). Contrario a estos resultados otros autores han encontrado mayores niveles de cortisol en periodos de exámenes (Ferrer y Bárcenas, 2016; Pimienta et al., 2016; Weekes et al., 2006). Estas inconsistencias pueden deberse a las diferentes metodologías empleadas en la recolección de cortisol, así como a las diferentes exigencias propias de cada institución educativa; de igual manera dentro de la misma institución, la naturaleza de los exámenes conlleva diferentes grados de estrés, por ejemplo, un examen final podría generar más estrés que un examen de primer parcial.

El estrés que presentan los estudiantes universitarios se ha asociado principalmente con el ámbito académico, como las evaluaciones, el exceso de tareas o la falta de orientación adecuada por parte de los profesores (Paudel et al., 2024; Weekes et al., 2006). Sin embargo, no solo las condiciones dentro del aula incrementan el estrés en los universitarios, sino que hay factores psicosociales como el medio ambiente familiar y social, la salud general, las actividades recreativas y de esparcimiento que pueden favorecer el estrés (Mofatteh, 2021). Los hábitos diarios como el ejercicio, la alimentación y la calidad de sueño se asocian con la disminución de los niveles de estrés percibido (Acosta Santos, 2023; Fabres y Moya, 2021; Hill et al., 2022; Mofatteh, 2021), ya que incrementan la salud física y mental (Cueto, 2019; Sanmiguel, 2021; Zhai et al., 2021). Por ejemplo, la falta de sueño puede aumentar la producción de cortisol y hacer que el individuo sea más reactivo al estrés (Ortiz, 2020), mientras que el ejercicio reduce los niveles de cortisol, permite mayores niveles de concentración y conciliar el sueño (Ortiz, 2020; Ortiz y Villamil, 2020). En cuanto a la alimentación, estudios han mostrado en personas que tienen malos hábitos alimenticios, por ejemplo, el síndrome del comedor nocturno se asocia con alteraciones del sueño, específicamente en la disminución de las horas del sueño (Gallegos, 2021). Respecto a la latencia de sueño, se ha reportado una diferencia respecto al sexo, de tal manera que, los hombres presentan mayor latencia de inicio del sueño cuando los niveles de

cortisol son elevados, mientras que, en las mujeres a mayor cortisol, menor latencia en el inicio del sueño (Gallegos, 2021).

Los universitarios perciben las evaluaciones académicas y las exigencias de los docentes como principales generadoras de estrés (Castillo et al., 2015) y, por ende, pueden alterarse sus hábitos, de modo que los estudiantes podrían dormir menos, pausar sus actividades deportivas y recurrir a comida rápida para enfocarse en sus exámenes (Acosta Santos, 2023; Fernández y Caballero, 2023).

Extensa evidencia muestra que el cortisol circundante en saliva es un indicador claro de los niveles de estrés (para una revisión ver (Aguilar Cordero et al., 2014). El eje hipotalámico hipófisis adrenal libera la hormona cortisol para regular la respuesta ante el estrés. El cortisol muestra su punto más alto de concentración durante la mañana, reportando un rango de normalidad de 10.2 a 27.3 ng/ml, el cual descenderá a lo largo del día, teniendo la concentración más baja en la noche, siendo esta de 2.2 a 4.1 ng/ml (Pearlmutter et al., 2020). Previos estudios han mostrado la asociación entre el estrés percibido y el incremento en las concentraciones de cortisol (para una revisión, Dedovic et al., 2009).

La relación entre los hábitos de sueño, alimentación y ejercicio y el estrés está bien documentada. Sin embargo, son pocos los estudios que han analizado cómo interactúan estas variables antes y durante exámenes en un contexto universitario, considerando factores como la carrera, semestre y parcial. Las consecuencias del estrés en los estudiantes suponen un elevado coste tanto personal como institucional, ya que afectan su salud y bienestar, y están asociadas con un mayor riesgo de ausentismo y deserción académica. Dado la relevancia de estos factores, el objetivo de este estudio es analizar la relación entre los hábitos de sueño, alimentación y ejercicio y el estrés percibido y fisiológico en estudiantes universitarios antes y durante los exámenes. Se hipotetiza que: 1) se observarán correlaciones positivas entre el estrés percibido y el cortisol antes y durante exámenes; 2) en comparación con el periodo previo a exámenes, las variaciones en el estrés percibido y las concentraciones de cortisol serán mayores durante los exámenes; 3) habrá un efecto significativo de los hábitos de sueño, ejercicio y alimentación sobre el estrés percibido y cortisol, antes y durante exámenes, de tal manera que a mejores hábitos menor nivel de estrés tanto percibido como fisiológico en estos dos periodos; y 4) existirá un efecto significativo de las covariantes carrera, semestre y parcial sobre el estrés percibido y cortisol.

Método

Participantes

Un total de 115 estudiantes matriculados a las carreras de medicina, enfermería, ingeniería de software y sistemas computacionales y psicología, de diferentes semestres y parciales participaron en este estudio (ver Tabla 1, descripción demográfica). Los participantes fueron reclutados mediante invitaciones directas en las aulas de sus respectivas facultades y su participación fue voluntaria. Se consideraron solo estudiantes sin datos conocidos de enfermedades médicas o psiquiátricas. Esta investigación cuenta con el registro del Comité de Ética de la Universidad La Salle Bajío (folio 0001-280823-FCSH). Siguiendo los principios éticos

establecidos en la Declaración de Helsinki, se obtuvo el consentimiento informado de todos las participantes antes de su inclusión en el estudio.

Tabla 1

Características sociodemográficas de los estudiantes (n = 115)

	M	***(DE)***
Edad	20.02	(1.88)
	n	***%***
Género		
Mujeres	78	67.8
Hombres	37	32.2
Foráneo		
Si	31	27
No	84	73
Semestre		
1 & 2	43	37.4
3 & 4	30	26.1
5 & 6	21	18.3
7 & 8	21	18.3
Carrera		
Enfermería	29	25.2
Psicología	31	27
Medicina	30	26.1
ISSC[a]	25	21.7
Parcial		
Primero	23	20
Segundo	44	38.3
Tercero	48	41.7

Diseño del estudio

Este estudio empleó un diseño cuasi-experimental observacional con medidas intra y entre grupos. En el que se compararon los niveles de estrés percibido y las concentraciones de cortisol antes y durante exámenes, en estudiantes universitarios según sus hábitos: calidad de sueño (buena, regular y mala), hábitos de alimentación (bueno, regular y malo), y ejercicio (bueno, regular y malo). La variable independiente fueron los hábitos (sueño, alimentación y ejercicio). La variable dependiente fue el estrés percibido y la concentración de cortisol, medido en dos momentos (antes y durante los exámenes). Se incluyeron como covariables la carrera, semestre y parcial.

Variables Independientes

Hábitos.

Calidad de Sueño. Se evaluó con la pregunta: "¿Cómo consideras tu calidad de sueño?", con 3 niveles: "Buena" (1), "Regular" (2) y "mala" (3).

Calidad de alimentación. Se evaluó mediante la pregunta "¿Cómo consideras tu alimentación diaria?", con 3 niveles: "Buena" (1), "Regular" (2) y "mala" (3).

Ejercicio. Se evaluó con la pregunta "¿Con qué frecuencia realizas ejercicio?", con las siguientes opciones: "no hago ejercicio" (0), "1 día a la semana" (1), "2 a 3 días a la semana" (2), "5 o más días a la semana" (3).

Variables Dependientes

Escala de Estrés Percibido ([PSS], Cohen et al., 1983). Es un cuestionario de autoinforme con 14 preguntas para detectar como diferentes situaciones afectan las emociones y la manera en que se percibe el estrés. La PSS ha demostrado alta confiabilidad para muestras mexicanas (α = 83) (González y Landero, 2007). Ampliamente utilizada en su versión en español (Remor y Carrobles, 2001). Las instrucciones indican al participante que informe sus sentimientos y pensamientos, por ejemplo "¿con qué frecuencia ha manejado con éxito los pequeños problemas irritantes de la vida?", en una escala de respuesta de 5 puntos (0 = Nunca a 5 = Muy a menudo). La puntuación total de la PSS se obtiene invirtiendo las puntuaciones de los ítems 4, 5, 6, 7, 9, 10 y 13 y sumando entonces los 14 ítems. La puntuación directa obtenida indica que a una mayor puntuación corresponde un mayor nivel de estrés percibido.

Cortisol. Se evaluaron las concentraciones de cortisol en saliva antes y durante exámenes utilizando ELISA competitivo (Kit de inmunoensayo enzimático de cortisol en saliva WELLS ALPCO). Para procesar saliva se realizaron los siguientes pasos: 1) Centrifugar la muestra durante 13 minutos a 5500 rpm. 2) El sobrenadante se conservó en microviales de 2 ml, dejando la muestra de saliva lista para el ensayo. 3) Las muestras se congelaron a -20 °C para su posterior análisis de ELISA. Se tomaron dos muestras de saliva al día (mañana y noche) en dos periodos (antes y durante los exámenes), lo que significan 4 muestras de saliva por estudiante, para analizarlo, se procesaron las muestras con un valor combinado de cortisol de las dos muestras del día (mañana y noche), de modo que se obtuvo la media aritmética de las muestras de los mismos puntos de medida, obteniendo la media de cortisol en saliva de un día. La combinación de muestras por medias aritméticas ha mostrado ser un análisis confiable, además de ser método rentable para medir la variación diurna general de cortisol (Garvin et al., 2008).

Covariables

Se incluyeron como covariables el nivel de semestre y el periodo parcial, considerando que las demandas académicas varían según el momento del semestre y el avance en los estudios, lo que podría influir de manera diferenciada en los niveles de estrés psicológico y fisiológico.

Nivel de semestre. Resultado de la pregunta "¿Qué semestre estás cursando?", con valores de respuesta ordinal de primero a octavo semestre. Posteriormente se agruparon en 4 niveles: nivel 1 (1° y 2° semestre); nivel 2 (3° y 4° semestre); nivel 3 (5° y 6° semestre); nivel 4 (7° y 8° semestre) (ver Tabla 1). Se asume que los semestres avanzados (niveles 3 y 4) son más demandantes académicamente, lo que podría incrementar los niveles de estrés en comparación con los semestres iniciales (niveles 1 y 2).

Parcial. Variable obtenida por el periodo académico en el que los estudiantes participaron en el estudio (ver Tabla 1). En la Universidad en la que tuvo lugar el estudio se tienen exámenes en tres periodos parciales durante el semestre, dichas evaluaciones tienen diferente peso porcentual, primero y segundo parcial representan cada uno el 20 % de su calificación final,

mientras que el tercero el 60 %, siendo además una evaluación global del semestre, por lo que se considera que las evaluaciones en cada parcial podrían estar asociadas con diferentes niveles de estrés académico.

Procedimiento

Los estudiantes recibieron un enlace a la encuesta a través de la plataforma "QuestionPro", que incluía un cuestionario demográfico sobre su edad, género, carrera, semestre y parcial, además de preguntas sobre sus hábitos de sueño, alimentación y ejercicio, el cual se completó una sola vez con una duración aproximada de 15 minutos.

Después de esta primera encuesta, dos semanas antes de exámenes parciales se les entregaron dos tubos cónicos para contener 5 ml de saliva al despertar y otra entre las 20:00 y 22:00 horas, las cuales debían recolectarse el mismo día (la primera ronda de estudiantes comenzó en el segundo parcial del semestre agosto-diciembre, 2023). También se les proporcionó un segundo enlace online a la escala de estrés percibido, el cual debían completar esa misma semana, además de entregar las muestras de saliva. Finalmente, durante la semana de exámenes, se les entregó un segundo juego de tubos cónicos para recolectar 5 ml de saliva y un nuevo enlace a la escala de estrés percibido, que debían entregar durante la semana de exámenes.

Este proceso se realizó en tres ocasiones consecutivas, durante el 2º parcial (2 al 24 de octubre del 2023); 3º parcial (6 de noviembre al 6 de diciembre del 2023) y 1º parcial (19 de febrero al 13 de marzo del 2024) cada uno con diferentes grupos de estudiantes.

Análisis Estadísticos

Se realizaron análisis descriptivos para las variables demográficas. Se calcularon medias y desviaciones estándar para la variable edad, mientras que se realizaron análisis de frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, como género, lugar de residencia, semestre, carrera y parcial.

Se realizaron análisis de correlación, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson, para evaluar las relaciones entre los niveles de cortisol antes y durante los exámenes, así como entre el estrés percibido antes y durante los exámenes. Se realizaron pruebas *t* para muestras relacionadas para evaluar las diferencias significativas en los niveles de estrés percibido antes y durante exámenes, así como entre las concentraciones de cortisol antes y durante los exámenes.

Se realizaron ANCOVA´s para examinar las diferencias en los niveles de estrés percibido y concentraciones de cortisol en función de la calidad de sueño, alimentación y ejercicio antes y durante exámenes, incluyendo como covariables la carrera, semestre y parcial. Todos los análisis estadísticos se realizaron usando el programa estadístico SPSS, versión 29.

Resultados

Estrés Percibido y Concentración de Cortisol Antes y Durante Exámenes

Los análisis de correlación mostraron una relación positiva alta entre el estrés percibido antes de los exámenes y el estrés percibido durante los exámenes (Tabla 2), indicando que el 78% del tiempo, si el estudiante se siente estresado antes de exámenes, continuará estresado

durante exámenes. No obstante, al comparar las medias del estrés percibido se observó que el estrés fue mayor durante los exámenes (*M* = 29.01, *SD* = 9.23) que antes de los exámenes (*M* = 27.63, *SD* = 8.22), lo que indica un aumento en el estrés percibido determinado por el período de exámenes, (*t* (114) =−2.12, *p*=.03).

De manera similar, se encontró una correlación positiva moderada entre la concentración de cortisol antes y durante los exámenes (ver Tabla 2), indicando que el 40% de las veces si el cortisol es alto antes de los exámenes, también será alto durante los mismos. Sin embargo, en la prueba *t,* no se encontraron cambios en las concentraciones de cortisol en saliva antes y durante los exámenes (p=.12).

Tabla 2

Análisis de correlación entre el estrés percibido antes y durante los exámenes

	1	2	3	4
1. Estrés percibido antes	-			
2. Estrés percibido durante	.78**	-		
3. Cortisol antes (ng/ml)	.04	.03	-	
4. Cortisol durante (ng/ml)	-.03	-.01	.40**	-

Calidad de Sueño, Estrés Percibido y Cortisol

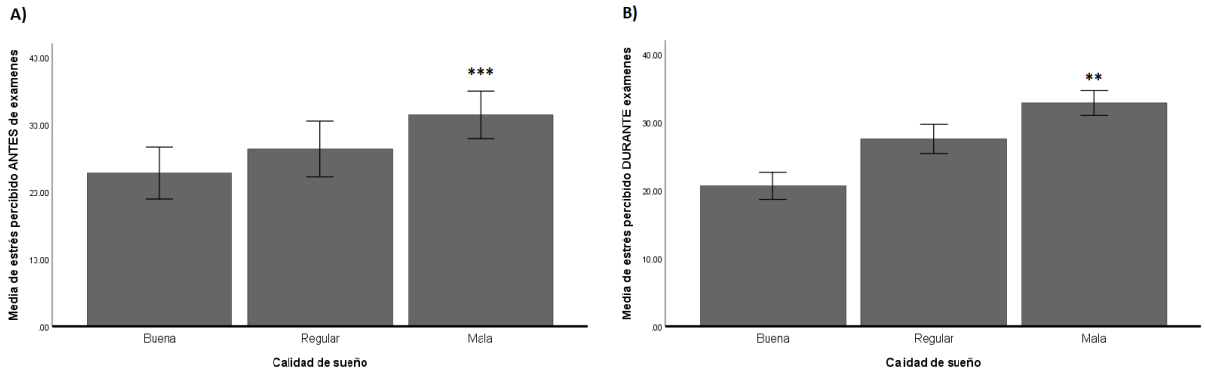
Se realizó un ANCOVA para evaluar el efecto de la calidad del sueño (bueno, regular, malo) sobre los niveles de estrés percibido antes y durante exámenes, covariando con las variables carrera, semestre y parcial. Se encontró un efecto significativo en los niveles de estrés percibido antes de los exámenes en función de la calidad del sueño ($F(2,115) = 12.29$, $p < .001$) (Figura 1A). Es decir que, los estudiantes que reportan mala calidad de sueño perciben niveles más altos de estrés antes de los exámenes *(M* = 29.84, *DE* = 7.45) comparados con los que reportan buena calidad de sueño *(M* = 24.15, *DE* = 9.31). De manera similar, durante los exámenes, la calidad del sueño también mostró un efecto significativo sobre los niveles de estrés percibido ($F(2,115) = 4.73$, $p = .01$). Los estudiantes que reportan mala calidad de sueño experimentan mayores niveles de estrés (*M* = 32.39, *DE* = 7.13) comparados con los que reportan buena calidad de sueño (*M* = 22.73, *DE* = 9.91) (Figura 1B).

Además, se encontró que la carrera, como covariante, tiene un efecto significativo en la calidad del sueño durante exámenes ($F(2,115) = 7.08$, $p = .01$). Este hallazgo sugiere que las diferencias en la calidad del sueño de los estudiantes están asociadas con las exigencias específicas de cada programa académico.

Un segundo ANCOVA para evaluar el efecto de la calidad del sueño (bueno, regular, malo) sobre los niveles de cortisol antes y durante exámenes, covariando con las variables de carrera, semestre y parcial. No se encontró un efecto significativo de la calidad del sueño sobre los niveles de cortisol antes ($p = .16$) o durante los exámenes ($p = .59$). Sin embargo, se encontró un efecto del parcial evaluado sobre los niveles de cortisol durante exámenes ($F(1,107) = 5.26$, $p = .02$), indicando que cada parcial representa una exigencia diferente para los estudiantes pudiendo incrementar sus niveles de cortisol.

Figura 1

Efecto de la calidad del sueño sobre los niveles de estrés percibido antes y durante exámenes

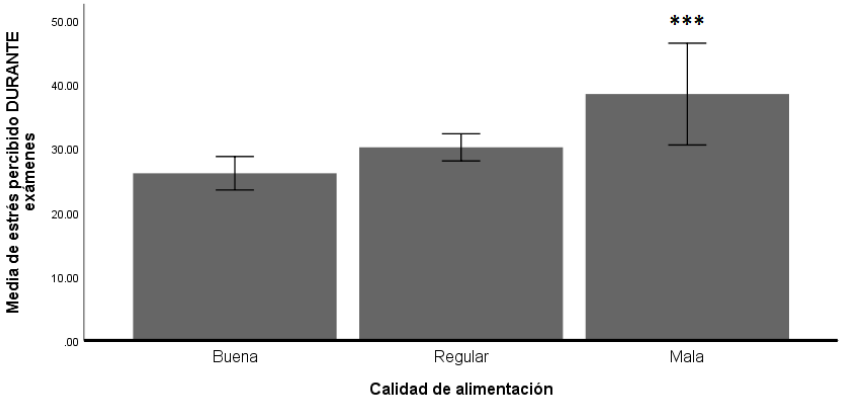


Calidad de Alimentación, Estrés Percibido y Cortisol

Se realizó un ANCOVA para evaluar el efecto de la calidad de la alimentación sobre el estrés percibido antes y durante los exámenes, covariando con las variables carrera, semestre y parcial. No se encontró un efecto significativo de la calidad de la alimentación sobre el estrés percibido antes de los exámenes (p = .12); sin embargo, se observó un efecto significativo durante los exámenes *(*F(2,107) = 5.76, p = .004). Los estudiantes que reportan tener una mala calidad de alimentación perciben mayor estrés durante exámenes (M = 39.80, DE = 8.01), comparados con los que reportan tener buena alimentación (M = 26.05, DE = 8.78) (Figura 2). No se encontró un efecto significativo de la calidad de la alimentación sobre los niveles de cortisol antes (p = .43) ni durante los exámenes *(*p = .28).

Figura 2

Efecto de la calidad de la alimentación sobre el estrés percibido antes y durante los exámenes



Ejercicio, Estrés Percibido y Cortisol

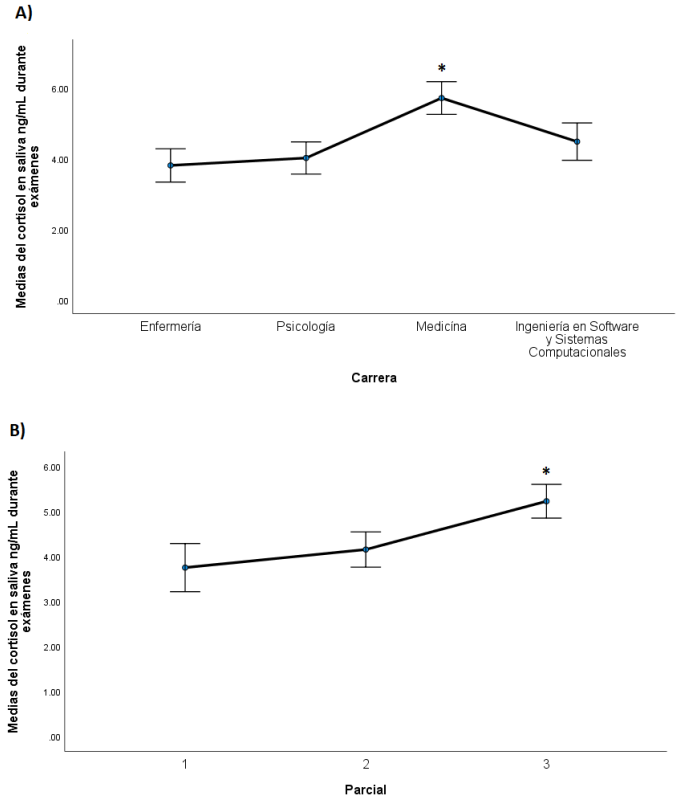
No se encontró un efecto significativo de la frecuencia del ejercicio sobre el estrés percibido antes (p = .31) o durante los exámenes (p = .90), así como de la frecuencia del ejercicio sobre los niveles de cortisol antes (p= .43) o durante exámenes (p= .28).

Carrera, Parcial y Cortisol

Las variables carrera, semestre y parcial fueron covariables en todos los análisis previos. Dado que se encontraron efectos significativos de la carrera y el parcial, se realizaron ANOVAs para examinar estas relaciones en función del estrés percibido y la concentración de cortisol antes y durante exámenes. Se encontró un efecto de la carrera sobre el nivel de cortisol durante exámenes (F (3,112) = 3.40, p =.02). Las pruebas *post hoc* de Tuckey revelan que los estudiantes de medicina significativamente presentan mayores niveles de cortisol durante exámenes comparados con enfermería y psicología (Figura 3A). De igual manera, se encontró un efecto del parcial sobre los niveles de cortisol durante exámenes (F (2,113) = 3.24, p =.04), las pruebas post hoc revelan que el tercer parcial incrementa los niveles de cortisol comparado con los primeros parciales (Figura 3B). No se encontraron efectos de la carrera y parcial sobre el estrés percibido (p > .05).

Figura 3

Comparación de los niveles de cortisol durante los exámenes entre distintos grupos de profesionales



Discusión

Los resultados de este estudio aportan evidencia del efecto de los hábitos de sueño y alimentación sobre el estrés de los estudiantes antes y durante exámenes, así como en las variaciones en las concentraciones de cortisol según la carrera o parcial de evaluación. De acuerdo con nuestra primera hipótesis, se encontró que los niveles de estrés percibido y las concentraciones de cortisol se mantienen consistentes en ambos momentos, es decir que, si un estudiante se percibe con alto estrés antes de exámenes, esta percepción se mantendrá similar durante exámenes, tanto a nivel psicológico como en su concentración de cortisol. Sin embargo, contario a nuestra hipótesis, no se encontraron correlaciones entre el estrés percibido y el cortisol.

No obstante, conforme a nuestra segunda hipótesis, se encontraron variaciones en el estrés percibido antes y durante exámenes, pero no así entre el cortisol ni antes ni durante exámenes. Lo que sugiere que, aunque los estudiantes se sienten más estresados, en su organismo no se activa una respuesta hormonal que incremente las concentraciones de cortisol en respuesta. De manera similar, en un estudio en estudiantes universitarios en el cual se compararon los niveles de cortisol en saliva, en periodos de baja y alta demanda académica (compararon vacaciones de verano, respecto a periodos de exámenes) encontraron que, los estudiantes reportaron mayores niveles de estrés durante periodos de exámenes (Weekes et al., 2006). Sin embargo, no se observaron correlaciones significativas entre las medias de estrés percibido y los niveles de cortisol (Weekes et al., 2006), sugiriendo que la elevación psicológica del estrés es independiente al incremento de cortisol y otros mecanismos bioquímicos y hormonales podrían ser responsables del estrés psicológico tales como la adrenalina (Weekes et al., 2006). Otros estudios en poblaciones generales han evidencia la correlación entre el estrés percibido y la adrenalina (Kamarck y Lovallo, 2003; Schommer et al., 2003). También es posible que la no correlación entre estrés percibida y cortisol encontrado en nuestro estudio se deba a la metodología empleada en la recolección de cortisol, ya que, en un estudio en estudiantes universitarios a los cuales se les midió el cortisol capilar, un mes antes de exámenes y posteriormente en el mes de exámenes, mostró que, el cortisol capilar fue significativamente más alto durante el mes de exámenes (Kajantie y Phillips, 2006; Kudielka y Kirschbaum, 2005). Por lo que es plausible que el cortisol capilar refleje mejor las variaciones a largo plazo en la respuesta al estrés académico, mientras que el cortisol en saliva podría no captar las fluctuaciones hormonales que tienen lugar en periodos más cortos.

Otra posible explicación para la falta de correlaciones significativas entre el estrés percibido y las concentraciones de cortisol en nuestra muestra, la cual estaba compuesta mayormente por mujeres (67.8%), podría radicar en la sugerencia de que las concentraciones de cortisol son dependientes del sexo (Kajantie y Phillips, 2006; Kudielka y Kirschbaum, 2005). Es decir que, en comparación con las mujeres, los hombres tienden a mostrar incrementos más pronunciados en los niveles de cortisol ante situaciones de estrés (Kajantie y Phillips, 2006; Kudielka y Kirschbaum, 2005; Weekes et al., 2006). Por lo tanto, futuras investigaciones se beneficiarían de considerar esta variable al diseñar la distribución muestral.

Conforme a nuestra tercera hipótesis, la calidad del sueño mostró un efecto significativo sobre el estrés percibido, de tal manera que, los estudiantes que reportan una mala calidad de sueño muestran mayores niveles de estrés percibido, antes y durante los exámenes. Este resultado sugiere la importancia de la calidad de sueño como un protector del estrés psicológico,

tanto antes como durante situaciones de alta demanda académica, como los exámenes. Estos hallazgos son consistentes con lo reportado por Toctaguano Buri y Eugenio Zumbana (2023), quienes encontraron una correlación positiva entre la calidad de sueño y el estrés académico en estudiantes de bachillerato. Si bien, este estudio fue realizado en estudiantes más jóvenes que en nuestro estudio, sugiere que los problemas de higiene del sueño comienzan a afectar el rendimiento académico desde etapas más tempranas. Otros estudios han evidenciado que, en estudiantes universitarios, cuando se presentan altos niveles de estrés, la calidad del sueño disminuye (Furman et al., 2018; Milojevich y Lukowski, 2016; Silva et al., 2020), en función de su duración, frecuencia y fragmentación (Milojevich y Lukowski, 2016).

En cuanto a los hábitos de alimentación, se encontró que, comparados con los estudiantes con buena calidad de alimentación, los que reportaron una mala calidad de alimentación mostraron niveles más altos de estrés percibido durante los exámenes. Estos resultados sugieren que una alimentación adecuada puede desempeñar un papel protector en situaciones de alta demanda académica, ayudando a reducir la percepción de estrés. Previos estudios han encontrado que, comparados con universitarios con bajos niveles de estrés, aquellos con mayores niveles de estrés tienen patrones de alimentación menos saludables, por ejemplo, prefieren comidas rápidas y chatarra (Almogbel et al., 2019), muestran preferencias por comidas altas en azúcar (Mohamed et al., 2020), y altas en grasa (Vidal et al., 2018). A su vez se ha demostrado que este tipo de alimentos incrementa los niveles de estrés (Almogbel et al., 2019). En conjunto estos hallazgos sugieren una asociación bidireccional entre el estrés y los hábitos, por ejemplo, en estudiantes universitarios, altos niveles de estrés percibido se han asociado significativamente con una pobre calidad de sueño (Furman et al., 2018; Germain et al., 2003; Kashani et al., 2012; Lund et al., 2010; Pierceall y Keim, 2007), y esto a su vez hace que los niveles de estrés aumenten (Peña-Rodríguez et al., 2019), e incluso se puede observar una asociación multidireccional entre los propios hábitos, ya que se ha mostrado que una mala calidad de sueño puede llevar a alteraciones en los patrones alimenticios y disminuir la actividad física (Fabres y Moya, 2021).

Finalmente, de acuerdo con nuestra cuarta hipótesis, las concentraciones de cortisol se asociaron de manera diferencial con las exigencias de cada carrera y parcial de evaluación. Comparados con los estudiantes de psicología y enfermería, los estudiantes de medicina presentaron mayores concentraciones de cortisol durante los exámenes, lo que podría reflejar las mayores demandas académicas en este programa educativo. Este hallazgo sugiere que las características específicas de cada carrera influyen en las respuestas fisiológicas al estrés. En concordancia, un estudio realizado en estudiantes de medicina mostró que el estrés percibido agudo derivado del periodo de exámenes finales disminuye la respuesta inmunológica y aumenta los niveles de cortisol circundante (Gloger Kojchen et al., 1997).

Se ha reportado que los estudiantes de medicina experimentan estresores que pueden no ser comunes en otras profesiones, como las prácticas, guardias y rotaciones hospitalarias; estos estresores pueden tener un impacto significativo en su salud física y mental (Dyrbye et al., 2006; Maser et al., 2019; Paudel et al., 2024; Shah et al., 2010). Por ejemplo, en un estudio realizado en estudiantes de medicina en Nepal, reportó que el mayor estresor percibido eran las evaluaciones académicas (Paudel et al., 2024). Esto es consistente con nuestros hallazgos, ya que, antes de los exámenes no se encontraron diferencias en los niveles de cortisol entre las diferentes carreras. Asimismo, un estudio canadiense en el cual se evaluaron todas las

universidades de medicina del país encontró que, en comparación con estudiantes de otras carreras los estudiantes de medicina presentaron tasas significativamente más altas de trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, ideación suicida y malestar psicológico (Maser et al., 2019).

Finalmente, en nuestro estudio se encontró que, sin importar la carrera o semestre, comparado con las dos primeras evaluaciones parciales, en la tercera evaluación parcial se incrementaron las concentraciones de cortisol. Estos resultados sugieren que conforme avanza el ciclo académico, los estudiantes experimentan mayores niveles de cortisol. Posiblemente debido a la acumulación de demandas durante el semestre y la presión asociada a los exámenes finales. En la universidad donde se realizó este estudio, las evaluaciones parciales tienen diferente peso porcentual, primero y segundo parcial representan cada una el 20% de su calificación final, mientras que el tercero el 60%. Además, el tercer parcial es la evaluación global de lo aprendido durante el semestre, lo que hace previsible que en este parcial se incrementen los niveles de cortisol en los estudiantes. En un estudio previo en el que se analizó el estrés asociado a los exámenes finales, se encontró que los estudiantes universitarios presentan mayores niveles de estrés, afecto negativo y estrés percibido comparado a periodos en los cuales no se realizaron exámenes o bien en periodos cerca del inicio de los exámenes finales (Trueba et al., 2013).

En conjunto, estos estudios evidencian la necesidad de implementar estrategias de afrontamiento que ayuden a reducir el estrés tanto psicológico como en concentración de cortisol. Nuestro estudio sugiere que mejorar la calidad del sueño y la alimentación podría ser un factor protector importante.

Limitaciones y Conclusión

Aunque los resultados de este estudio indican un efecto de los hábitos de sueño y alimentación sobre el estrés que experimentan los estudiantes antes y durante los exámenes, es fundamental destacar que las variables relacionadas con el sueño, la alimentación y el ejercicio se evaluaron de manera subjetiva, basándose en la percepción de los estudiantes en un momento determinado. Las mediciones subjetivas pueden estar sujetas a sesgos, por lo que futuras investigaciones podrían beneficiarse de la implementación de medidas más objetivas. Por ejemplo, para evaluar la alimentación, se podrían utilizar registros dietéticos o inventarios estandarizados que proporcionen una visión más precisa de los hábitos alimentarios de los participantes. Además, sería útil incorporar preguntas sobre otros aspectos que ofrezcan información más detallada, como tipo de alimentación. En relación con el sueño, nuestro laboratorio está llevando a cabo un estudio que monitorea la calidad del sueño mediante actigrafía, evaluando parámetros como la latencia de inicio y la temporalidad del sueño.

En conjunto, los resultados de este estudio resaltan la importancia de desarrollar intervenciones que fomenten la gestión del estrés a lo largo del semestre, así como la necesidad de concientizar sobre la higiene del sueño y su relación con el estrés antes y durante los exámenes. Promover hábitos de sueño y alimentación saludables entre los estudiantes universitarios no solo puede mejorar su bienestar emocional, sino también mitigar el impacto del estrés académico y contribuir a una mejor calidad educativa.

Referencias

Acosta Santos, M. (2023). Investigación sobre la efectividad del ejercicio en la mejora de la calidad de sueño en adultos mayores. *Revista Científica de Salud y Desarrollo Humano*, *3*(2), 86–105. https://doi.org/10.61368/r.s.d.h.v3i2.35

Aguilar Cordero, M. J., Sánchez López, A. M., Mur Villar, N., García García, I., López, R., Ortegón Piñero, A., y Cortés Castell, E. (2014). Cortisol salival como indicador de estrés fisiológico en niños y adultos: Revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*, *29*(5), 960–968. https://doi.org/10.3305/nh.2014.29.5.7273

Almogbel, E., Aladhadh, A. M., Almotyri, B. H., Alhumaid, A. F., y Rasheed, N. (2019). Stress associated alterations in dietary behaviours of undergraduate students of Qassim University, Saudi Arabia. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 7*(13), 2182–2188. https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.571

Casado Urizar, D. M., Estrada Orellana, A. M., García Huertas, M. A., Leonardo de León, A. M., y López Gómez, E. R. (2022). Vía neuroendocrina del estrés y sus fundamentos fisiológicos asociados. *Revista Académica Sociedad Del Conocimiento Cunzac*, *2*(2), 275–282. https://doi.org/10.46780/sociedadcunzac.v2i2.55

Castillo, R., Walker, G. J. G., y Castillo, J. G. D. (2015). Influencia del estrés en el rendimiento académico de un grupo de estudiantes universitarios. *Educación y Ciencia*, *4*(43), 31–40.

Cohen, S., Kamarck, T., y Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, *24*(4), 385–396. https://doi.org/10.2307/2136404

Cueto, J. (2019). Estrés y enfermedad mental: la otra epidemia. *Revista Médica de La Universidad Veracruzana*, *19*, 15–19.

De La Banda, G. G., Abascal, M. Á. M., Riesco, M., y Pérez, G. (2004). La respuesta de cortisol ante un examen y su relación con otros acontecimientos estresantes y con algunas características de personalidad. *Psicothema*, *16*(2), 294–298. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.02.004

Dedovic, K., Duchesne, A., Andrews, J., Engert, V., y Pruessner, J. C. (2009). The brain and the stress axis: The neural correlates of cortisol regulation in response to stress. *Neuroimage*, *47*(3), 864–871. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.074

Dyrbye, L. N., Thomas, M. R., y Shanafelt, T. D. (2006). Systematic review of depression, anxiety, and other indicators of psychological distress among US and Canadian medical students. *Academic Medicine*, *81*(4), 354–373. https://doi.org/10.1097/00001888-200604000-00009

Escobar-Noriega, A., y Cortes-Romero, C. E. (2021). Nivel de cortisol salival en estudiantes de medicina previo a la aplicación de un examen académico. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, *40*(4), e770.

Fabres, L., y Moya, P. (2021). Sueño: Conceptos generales y su relación con la calidad de vida. *Revista Médica Clínica Las Condes*, *32*(5), 527–534. https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2021.09.001

Fernández, Y., y Caballero, A. (2023). Análisis del estilo de vida de los estudiantes universitarios ecuatorianos. *Revista San Gregorio*, *1*, 97–126. https://doi.org/10.36097/rsan.v0i53.2211

Ferrer, C., y Bárcenas, S. F. (2016). Estrés académico: El enemigo silencioso del estudiante. *Salud y Administración*, *3*(200), 11–18.

Furman, M., Joseph, N., y Miller-Perrin, C. (2018). Associations between coping strategies, perceived stress, and health indicators. *Psi Chi Journal of Psychological Research*, *23*(1), 61-71. https://doi.org/10.24839/2325-7342.JN23.1.61

Gallegos, M. (2021). *Calidad de sueño, síndrome del comedor nocturno y su relación con obesidad y hormonas ghrelina y cortisol en estudiantes universitarios* [Tesis de Maestría. Universidad Autónoma de Baja California]. Repositorio Institucional – Universidad Autónoma de Baja California.

Garvin, P., Carstensen, J., y Kristenson, M. (2008). Pooling ambulatory saliva cortisol samples over consecutive days–as reliable as arithmetic means. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, *68*(6), 508–512. https://doi.org/https://doi.org/10.1080/00365510701832229

Germain, A., Buysse, D. J., Ombao, H., Kupfer, D. J., y Hall, M. (2003). Psychophysiological reactivity and coping styles influence the effects of acute stress exposure on rapid eye movement sleep. *Psychosomatic Medicine*, *65*(5), 857–864. https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000079376.87711.B0

Gloger Kojchen, S., Puente, P., Arias, G., Fischman Gluck, P., Caldumbide, S., González, G., Quiroz, B., Echavarri, V., y Ramírez, R. (1997). Respuesta inmune disminuida por estrés académico intenso: Cambios de la proliferación linfocitaria en estudiantes de medicina. *Revista Médica de Chile, 12*(6), 665–670.

González, M. T., y Landero, R. (2007). Cuestionario de afrontamiento del estrés (CAE): Validación en una muestra mexicana. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, *12*(3), 189-198. https://doi.org/10.5944/rppc.vol.12.num.3.2007.4044

Hill, D., Conner, M., Clancy, F., Moss, R., Wilding, S., Bristow, M., y O'Connor, D. B. (2022). Stress and eating behaviours in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Health Psychology Review*, *16*(2), 280–304. https://doi.org/10.1080/17437199.2021.1923406

Kajantie, E., y Phillips, D. I. W. (2006). The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, *31*(2), 151–178. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.07.002

Kamarck, T. W., y Lovallo, W. R. (2003). Cardiovascular reactivity to psychological challenge: Conceptual and measurement considerations. *Psychosomatic Medicine*, *65*(1), 9–21. https://doi.org/doi:10.1097/01.psy.0000030390.34416.3e

Kashani, M., Eliasson, A., y Vernalis, M. (2012). Perceived stress correlates with disturbed sleep: A link connecting stress and cardiovascular disease. *Stress*, *15*(1), 45–51. https://doi.org/10.3109/10253890.2011.578266

Kudielka, B. M., y Kirschbaum, C. (2005). Sex differences in HPA axis responses to stress: A review. *Biological Psychology*, *69*(1), 113–132. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.11.009

Lacey, K., Zaharia, M. D., Griffiths, J., Ravindran, A. V, Merali, Z., y Anisman, H. (2000). A prospective study of neuroendocrine and immune alterations associated with the stress of an oral academic examination among graduate students. *Psychoneuroendocrinology*, *25*(4), 339–356. https://doi.org/10.1016/s0306-4530(99)00059-1

Loft, P., Thomas, M. G., Petrie, K. J., Booth, R. J., Miles, J., y Vedhara, K. (2007). Examination stress results in altered cardiovascular responses to acute challenge and lower cortisol.

Psychoneuroendocrinology, *32*(4), 367–375. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.02.004

Lund, H. G., Reider, B. D., Whiting, A. B., y Prichard, J. R. (2010). Sleep patterns and predictors of disturbed sleep in a large population of college students. *Journal of Adolescent Health*, *46*(2), 124–132. https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2009.06.016

Maser, B., Danilewitz, M., Guérin, E., Findlay, L., y Frank, E. (2019). Medical student psychological distress and mental illness relative to the general population: A Canadian cross-sectional survey. *Academic Medicine*, *94*(11), 1781–1791. https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000002958

Milojevich, H. M., y Lukowski, A. F. (2016). Sleep and mental health in undergraduate students with generally healthy sleep habits. *PloS One*, *11*(6), e0156372. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156372

Mofatteh, M. (2021). Risk factors associated with stress, anxiety, and depression among university undergraduate students. *AIMS Public Health*, *8*(1), 36-65. https://doi.org/10.3934/publichealth.2021004

Mohamed, B. A., Mahfouz, M. S., y Badr, M. F. (2020). Food selection under stress among undergraduate students in Riyadh, Saudi Arabia. *Psychology Research and Behavior Management, 13,* 211–221. https://doi.org/10.2147/PRBM.S236953

Ortiz, A. (2020). El estrés laboral: Origen, consecuencias y cómo combatirlo. *Revista Daena: International Journal of Good Conscience*, *15*(3), 1-19.

Ortiz, J., y Villamil, A. (2020). Beneficios de la práctica regular de actividad física y sus efectos sobre la salud para enfrentar la pandemia por Covid-19: una revisión sistemática. *Revista del Centro de Investigación de La Universidad La Salle*, *14*, 105–132. http://doi.org/10.26457/recein.v14i53.2679

Paudel, U., Parajuli, A., Shrestha, R., Kumari, S., Adhikari Yadav, S., y Marahatta, K. (2024). Perceived stress, sources of stress and coping strategies among undergraduate medical students of Nepal: A cross-sectional study. *F1000Research*, *11*, 167. https://doi.org/10.12688/f1000research.75879.3

Pearlmutter, P., DeRose, G., Samson, C., Linehan, N., Cen, Y., Begdache, L., Won, D., y Koh, A. (2020). Sweat and saliva cortisol response to stress and nutrition factors. *Scientific Reports*, *10*, 19050. https://doi.org/10.1038/s41598-020-75871-3

Peña-Rodríguez, I.-A., Nieto-Olarte, L.-P., Sánchez-Preciado, D.-M., y Cortés-Lugo, R.-L. (2019). Relación entre estrés percibido y calidad de sueño en enfermeras de turnos nocturno y rotativo. *Revista Colombiana de Enfermería,* *18*(3), 1–17. https://doi.org/https://doi.org/10.18270/rce.v18i3.2640

Phillips, A. C., Gallagher, S., y Carroll, D. (2009). Social support, social intimacy, and cardiovascular reactions to acute psychological stress. *Annals of Behavioral Medicine*, *37*(1), 38–45. https://doi.org/10.1007/s12160-008-9077-0

Pierceall, E. A., y Keim, M. C. (2007). Stress and coping strategies among community college students. *Community College Journal of Research and Practice*, *31*(9), 703–712. https://doi.org/10.1080/10668920600866579

Pimienta, C. C., de la Cruz, T. C., y Díaz-Véliz, G. (2016). Ansiedad y fuentes de estrés académico en estudiantes de carreras de la salud. *Investigación En Educación Médica*, *5*(20), 230–237. https://doi.org/10.1016/j.riem.2016.03.001

Remor, E., y Carrobles, J. A. (2001). Versión Española de la escala de estrés percibido (PSS-14): Estudio psicométrico en una muestra VIH+. *Ansiedad y Estrés, 7*(2-3), 195–201.

Sanmiguel, S. (2021). *Descripción de los hábitos de los docentes de la facultad de sociedad, cultura y creatividad del politécnico grancolombiano en tiempos de Covid-19* [Trabajo de Grado, Politécnico Grancolombiano]. https://doi.org/http://hdl.handle.net/10823/2745

Schommer, N. C., Hellhammer, D. H., y Kirschbaum, C. (2003). Dissociation between reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system to repeated psychosocial stress. *Psychosomatic Medicine*, *65*(3), 450–460. https://doi.org/10.1097/01.psy.0000035721.12441.17

Shah, M., Hasan, S., Malik, S., y Sreeramareddy, C. T. (2010). Perceived stress, sources and severity of stress among medical undergraduates in a Pakistani medical school. *BMC Medical Education*, *10*, 2. https://doi.org/10.1186/1472-6920-10-2

Siachoque, H., Ibáñez, M., Barbosa, E., Salamanca, A. L., y Moreno, C. (2006). Efecto del estrés ocasionado por las pruebas académicas sobre los niveles de cortisol y prolactina en un grupo de estudiantes de Medicina. *Revista Ciencias de La Salud*, *4*(1), 18–30.

Silva, K. K. M., Martino, M. M. F., Bezerra, C. M. B., Souza, Â. M. L. de, Silva, D. M., y Nunes, J. T. (2020). Stress and quality of sleep in undergraduate nursing students. *Revista Brasileira de Enfermagem*, *73*(Suppl 1), e20180227. https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0227

Singh, R., Goyal, M., Tiwari, S., Ghildiyal, A., Nattu, S. M., y Das, S. (2012). Effect of examination stress on mood, performance and cortisol levels in medical students. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology, 56*(1), 48–55.

Toctaguano Buri, B. S., y Eugenio Zumbana, L. C. (2023). Calidad de sueño y su relación con el estrés académico en estudiantes de bachillerato. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, *7*(1), 7(1), 1245-1262. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.4479

Trueba, A. F., Rosenfield, D., Oberdörster, E., Vogel, P. D., y Ritz, T. (2013). The effect of academic exam stress on mucosal and cellular airway immune markers among healthy and allergic individuals. *Psychophysiology*, *50*(1), 5–14. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2012.01487.x

Vidal, E. J., Alvarez, D., Martinez-Velarde, D., Vidal-Damas, L., Yuncar-Rojas, K. A., Julca-Malca, A., y Bernabe-Ortiz, A. (2018). Perceived stress and high fat intake: A study in a sample of undergraduate students. *PloS One*, *13*(3), e0192827. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192827

Weekes, N., Lewis, R., Patel, F., Garrison-Jakel, J., Berger, D. E., y Lupien, S. J. (2006). Examination stress as an ecological inducer of cortisol and psychological responses to stress in undergraduate students. *Stress*, *9*(4), 199–206. https://doi.org/10.1080/10253890601029751

Zárate-Depraect, N. E., Soto-Decuir, M. G., Martínez-Aguirre, E. G., Castro-Castro, M. L., García-Jau, R. A., y López-Leyva, N. M. (2018). Hábitos de estudio y estrés en estudiantes del área de la salud. *Revista de La Fundación Educación Médica*, *21*(3), 153–157. https://doi.org/10.33588/fem.213.948

Zhai, X., Wu, N., Koriyama, S., Wang, C., Shi, M., Huang, T., Wang, K., Sawada, S. S., y Fan, X. (2021). Mediating effect of perceived stress on the association between physical activity and sleep quality among Chinese college students. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(1), 1–11. https://doi.org/10.3390/ijerph18010289

Evaluación de la Locomoción en Ratones con Trasplante de Glía Envolvente Olfatoria en la Corteza Retrosplenial

Tania Campos Ordoñez[1], Frida Margarita Pantoja Martínez[1], Nidia Jannette Carrillo-González[1], Jonathan Buriticá[2], Graciela Gudiño Cabrera[1]*

[1]Laboratorio de Desarrollo y Regeneración Neural, Departamento de Biología Celular y Molecular, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

[2]Centro de Estudios e Investigaciones en Comportamiento, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

Nota de Autor

Graciela Gudiño-Cabrera https://orcid.org/0000-0003-3170-6535

Tania Campos-Ordoñez https://orcid.org/0000-0001-7452-3435

Sin conflictos de interés por declarar.

Agradecimiento al Programa de Apoyo a la Mejora en las Condiciones de Producción de los Miembros del SNII y SNCA PROSNII y al Programa de Fortalecimiento de la Universidad de Guadalajara. Agradecemos el apoyo técnico de Gabriela Escobar-Camberos, Aranza Galindo-Siller y Lizeth Vázquez-Muro.

La correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a Graciela Gudiño-Cabrera y/o Tania Campos-Ordoñez. Laboratorio de Desarrollo y Regeneración Neural, Departamento de Biología Celular y Molecular, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara. Zapopan, Jalisco, México. Correo electrónico: graciela.gudino@academicos.udg.mx, tania.campos@academicos.udg.mx

Resumen

Introducción. La terapia celular de glía envolvente (GE) olfatoria es un candidato atractivo para el trasplante tópico de células en lesiones invasivas. En roedores con lesión en la médula espinal, la GE promueve el crecimiento de neuritas, remielinización, fagocitosis del tejido dañado y modulación del sistema inmunológico. La corteza retrosplenial (CR) es un área de asociación cerebral susceptible a daños secundarios por aneurisma, traumatismo craneoencefálico, tumores, entre otros. Debido a sus conexiones múltiples con otras áreas cerebrales la CR está implicada en funciones cognitivas y motoras. No obstante, aún se desconoce la inocuidad del trasplante de GE en la CR y si puede afectar la locomoción de ratones. *Objetivo.* Evaluar el efecto del trasplante de GE en la CR sobre la locomoción de ratones adultos. *Método.* Ratones adultos de la cepa CD1 (60 días postnatales) fueron donadores de los bulbos olfatorios, estos fueron procesados por cultivo celular primario para obtener el trasplante de GE. Los receptores del trasplante también fueron ratones adultos sometidos a cirugía estereotáxica en dos grupos: GE y *sham*. Después de 21 días de la cirugía, los ratones fueron expuestos a una prueba de campo abierto para evaluar distancia recorrida, velocidad, inmovilidad, tiempo de permanencia en las zonas del centro y periferia. *Resultados.* Después de 21 días de la cirugía, la administración de GE en la CR no afectó ningún parámetro de la prueba de campo abierto. *Conclusión.* El trasplante de GE en la CR no afecta la locomoción en ratones adultos.

Palabras claves: movilidad, corteza retrosplenial, glía envolvente olfatoria, terapia regenerativa, ratones

Assessment of Locomotion in Mice with Olfactory Ensheathing Cells Transplantation in the Retrosplenial Cortex

Abstract

Introduction. Cell therapy with olfactory ensheathing cells (OEC) is an attractive candidate for topical cell transplantation in invasive injuries. OEC promotes neurite growth, remyelination, damaged tissue phagocytosis, and immune system modulation in rodents with spinal cord injury. The retrosplenial cortex (RC) is a brain association area susceptible to secondary damage from aneurysms, traumatic brain injury, and tumors, among other causes. Due to its multiple connections with other brain areas, RC participates in cognitive and motor functions. However, the safety of OEC transplantation in the CR and its potential impact on the locomotion of mice remain unknown. *Objective*. To evaluate the effect of OEC transplantation in the RC on locomotion in adult mice. *Method.* Adult CD1 strain mice (60 days postnatal) were donors of the olfactory bulbs (OB), which were processed through primary cell culture to obtain the OEC transplant. The transplant recipients were also adult mice exposed to stereotaxic surgery in two groups: OEC and sham. After 21 days of surgery, the mice performed an open field test to analyze their distance traveled, speed, immobility, and time spent in the center and periphery zones. *Results*. After 21 days of surgery, the administration of OEC in the RC did not affect any parameter of the open-field test. *Conclusion.* OEC transplantation in the RC does not affect locomotion in adult mice.

Keywords: mobility, retrosplenial cortex, olfactory ensheathing cells, regenerative therapy, mice

Evaluación de la Locomoción en Ratones con Trasplante de Glía Envolvente Olfatoria en la Corteza Retrosplenial

La corteza retrosplenial (CR) es una región parietal dorsomedial que participa en diversas funciones cognitivas, como la memoria episódica, la navegación y la memoria espacial (Takeuchi et al., 2022). Desde un punto de vista anatómico, la CR recibe señales de las redes del hipocampo dorsal y, a su vez, envía proyecciones a áreas neocorticales (Mitchell et al., 2018; Yamawaki et al., 2016). Al estar interconectada con otras áreas corticales como la corteza motora primaria y secundaria, somatosensorial y auditiva también está implicada en el desarrollo de la actividad locomotora, balance y coordinación durante la navegación (Hao et al., 2024; Motanis et al., 2021; Shibata y Naito, 2008; Yamawaki et al., 2016). Daños unilaterales o bilaterales en la CR causados por glioblastoma, infarto o angioma se han relacionado con amnesia. Daños en el hemisferio izquierdo de la CR se han asociado con alteraciones en la memoria declarativa o la habilidad de recordar eventos diarios, mientras que daños en el hemisferio derecho están asociados con alteraciones en la navegación o desorientación topográfica (Maguire, 2012; Mitchell et al., 2018; Ruggiero et al., 2014). En modelos experimentales en animales, la aspiración total de la CR produce daños en la memoria espacial de roedores evaluados con el laberinto en T y el laberinto acuático de Morris (Vann y Aggleton, 2002). Debido a que la CR juega un papel crucial en diversas funciones cognitivas y motoras, es fundamental encontrar tratamientos terapéuticos efectivos para mitigar los efectos de los daños en esta región.

Las células de la glía envolvente (GE) olfatoria forman parte del tejido del sistema olfatorio tanto de humanos como de roedores (Miah et al., 2021). Estas células son cruciales para apoyar y guiar los axones sensoriales olfativos recién formados desde su origen en el sistema nervioso periférico (SNP) de la mucosa olfatoria (MO) hasta establecer conexiones sinápticas con sus objetivos en el sistema nervioso central (SNC) del bulbo olfatorio (BO), facilitando así la detección de olores (Gómez et al., 2007; Miah et al., 2021). Los estudios con animales muestran que el trasplante de GE constituye un candidato atractivo para el trasplante tópico de células en lesiones invasivas (Gudiño-Cabrera et al., 2000; Verdú et al., 2001). Los efectos terapéuticos después de daño en la médula espinal incluyen restauración de funciones motoras (Nakhjavan-Shahraki et al., 2018), el crecimiento de neuritas, reducción en la formación de cicatrices, fagocitosis, modulación del sistema inmunológico, remielinización de axones y plasticidad neuronal (Miah et al., 2021; Watzlawick et al., 2016). Actualmente, son pocos los estudios que han explorado el potencial terapéutico de la GE en el cerebro. Específicamente la GE se ha administrado en la corteza de asociación parietal (Wang et al., 2014) y el hipocampo (Liu et al., 2015). Por lo tanto, los efectos de la administración de GE en la corteza retrosplenial aún se desconocen. Dada la conexión de la CR con áreas relacionadas con la locomoción, evaluar el efecto de la inyección de GE en esta región proporcionaría información valiosa sobre su inocuidad y su impacto en la locomoción. Por ello, el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del trasplante de GE administrado en la CR derecha sobre la locomoción de ratones adultos.

Método

Para realizar cada trasplante (*n* = 3) se necesitaron los bulbos olfatorios de tres ratones adultos macho de la cepa CD1 (P60), por lo que fueron requeridos 9 ratones en total para generar los trasplantes. Para la administración de las células de GE se utilizaron ratones adultos de la misma cepa. El tamaño de la muestra fue calculado usando la fórmula para variables continuas*: n* = 1 + 2C (s/d) ^ 2, donde **C** es una constante relacionada con los valores de **α** y **β** (nivel de significancia y potencia, respectivamente), **s** es la desviación estándar conocida y **d** es el cambio en la variable que nos gustaría detectar (National Research Council, 2003). Los ratones fueron divididos en dos grupos (*n* = 8 ratones por grupo): 1) Inyección de las células de GE; y 2) *sham* (inyección de la solución vehículo). Después de la cirugía, todos los ratones fueron sometidos a una inspección visual diaria para verificar su integridad física (Burkholder et al., 2012). La evaluación conductual se realizó después de 21 días de la aplicación del trasplante. Todos los animales fueron alojados en condiciones de bioterio en jaulas de alojamiento estándar (28 x 12 x 15 cm) en una habitación con temperatura controlada (23 ± 2°C). Todos los grupos estuvieron alimentados e ingesta libre de agua (*ad libitum*), humedad entre 40-60%, ciclo de luz-oscuridad 12:12 h. Los experimentos se realizaron de acuerdo con los lineamientos de las regulaciones oficiales mexicanas que rigen el uso de animales de laboratorio (NOM-062-ZOO-1999 y NOM-033-ZOO-1995).

Cultivo Primario de GE

Se extrajeron los bulbos olfatorios de ratones adultos de la cepa CD1 (P60). Se diseccionaron en las capas de fibras nerviosas glomerulares y el tejido se disoció con tripsina (2.5 mg/ml, Sigma-Aldrich). Se pasó a través de una malla estéril de 70 µm (Becton Dickinson). Las células se sembraron en medio *Dulbecco's Modified Medio Eagle (DMEM) en proporción 1:1 con DMEM-F12* (DMEM/DMEM-F12) y medio suplementado con suero bovino fetal (SFB) al 10%, a una densidad de aproximadamente 2.5 x 10^4 células/cm^2 en frascos de cultivo de 25 cm^2 (NUNC), previamente tratados con una solución de 10 µg/ml de poli-L-lisina (Sigma-Aldrich) y se mantuvieron en condiciones de cultivo estándar (5% CO2, 37°C) (Bautista-González et al., 2023). Al segundo pase celular, el medio suplementado con 10% de SFB fue reemplazado por medio un medio libre de suero suplementado con B27. Después de 15 días cuando la confluencia celular alcanzó aproximadamente el 80%, las células se recuperaron mediante la adición de tripsina (2.5 mg/ml, Sigma-Aldrich), la cual fue inactivada en medio suplementado con 10% de SFB, las células se centrifugaron a 200 *g* y se contabilizaron para posteriormente ser congeladas en medio de criopreservación a -60°C.

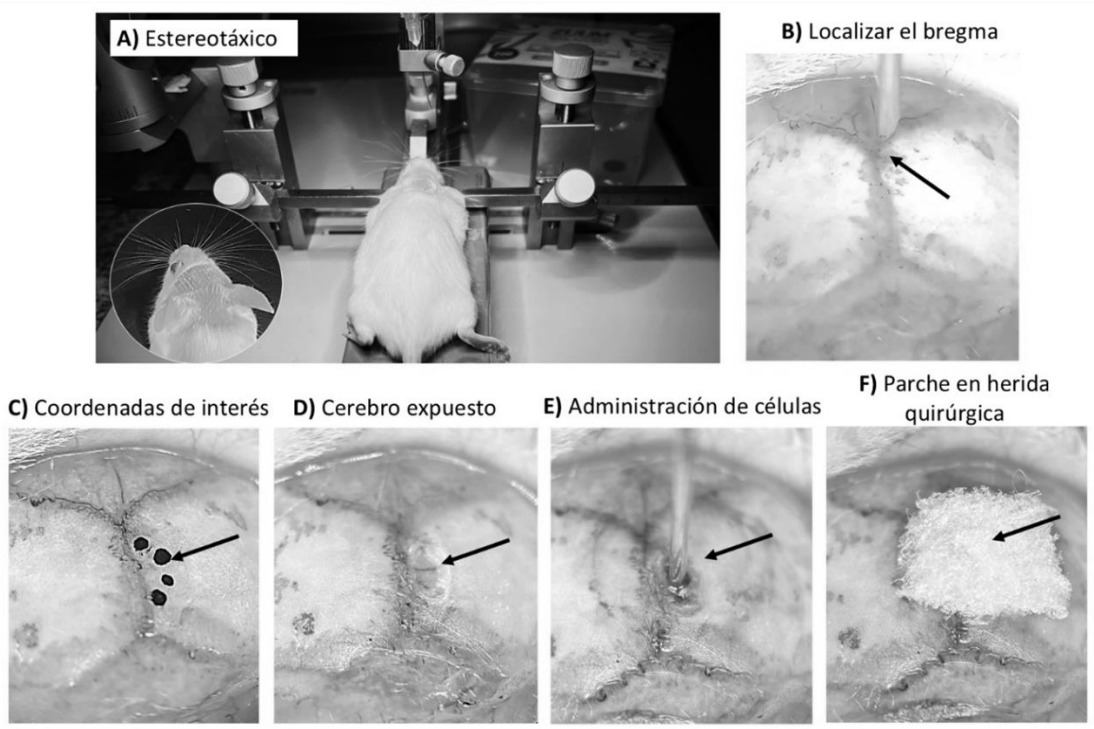
Procedimiento Quirúrgico

Previo a la inyección unilateral de las células de GE en la CR, estas fueron descongeladas en medio suplementado con 10% de SFB, se centrifugaron a 200 *g* y se concentraron en medio libre de suero DMEM/DMEM-F12. El procedimiento quirúrgico se realizó como se ha descrito previamente (Campos-Ordoñez y González-Pérez, 2021; Campos-Ordoñez et al., 2023). Los ratones fueron anestesiados vía intraperitoneal a una dosis dependiente de peso con 90 mg/kg de ketamina (Anesket, PiSA) y 10 mg/kg de xilacina (Procin, PiSA) precalentado a 37°C. Los animales fueron colocados en un aparato estereotáxico. En la piel de la cabeza se les realizó

una incisión con un bisturí estéril N° 15, que se extendió desde las orejas del ratón hasta la línea lambda del cráneo. Después con la punta de una aguja 30-G montado en el aparato estereotáxico, se señaló el Bregma en el vértice y se estableció la coordenada "cero". Posteriormente, se marcó de -1.06 mm a -2.06 mm (coordenadas anterior-posterior relativas al Bregma, respectivamente); de cero a 1 mm (coordenadas medial-lateral relativas al Bregma); -1.2 mm de profundidad, lo cual corresponde a la corteza retrospenial anterior derecha (Paxinos y Franklin, 2001). En el punto de set se realizó la craneotomía utilizando un taladro (Dremel; Minimite, Model 750) con una fresa de 1 mm (Dremel; Mod. 105, Cat. 26150105AE), después se administró la cantidad de 7,500 células vivas de GE suspendidas en 300 nL de medio DMEM/DMEM-F12 como vehículo con ayuda de una jeringa Hamilton (Figura 1). El grupo *sham* o tratamiento simulado se sometió a procedimientos idénticos, pero la inyección unilateral fue únicamente con la solución vehículo DMEM/DMEM-F12. La herida quirúrgica fue cerrada, y para la recuperación de la anestesia los animales fueron colocados en una jaula que tenía una cama limpia y con una lámpara que brindaba calor. Se administró analgesia mediante una inyección subcutánea de ketorolaco (Senosiain, Cat. 15005-B) a una dosis dependiente del peso de 0.5 mg/kg, cada 12 horas durante 1 día.

Figura 1

Pasos durante la cirugía estereotáxica para administrar el trasplante de células de GE



Nota. (A) El ratón con el pelo rasurado de la cabeza es colocado en el aparato estereotáxico. (B) Se realiza una incisión de la línea media de la cabeza hacía las orejas para dejar visible el cráneo y localizar el bregma. (C) Se seleccionan y marcan las coordenadas de interés. (D) Se rebaja el grosor del cráneo y se deja a nivel de la dura madre, esta última capa es retirada manualmente con unas pinzas de microcirugía. (E) Con una jeringa *Hamilton*© se administran las células de GE en las coordenadas correspondientes. (F) Finalmente, la herida quirúrgica fue cerrada con un parche del gelfoam©.

Campo Abierto

Para evaluar el efecto de la inyección de GE en la CR derecha sobre la locomoción de ratones adultos, 21 días después de la cirugía se utilizó la prueba de campo abierto (Tatem et al., 2014). Los cambios en la locomoción pueden indicar la presencia de procesos neurológicos anómalos, reflejando así una disfunción cerebral. Además, esta prueba suele emplearse para evaluar la salud general y el bienestar del animal, ya que aquellos en mal estado de salud suelen mostrar una menor actividad locomotora y exploración dentro de la arena (Guest, 2019). Este aparato consiste en una arena (58 x 58 x 40 cm), en la cual cada ratón fue colocado al centro de una arena y se le permitió explorar de forma libre por 5 minutos. Los videos fueron analizados de forma automatizada por el software *ANY Maze* 7.4. Los parámetros utilizados para evaluar tanto la locomoción como la exploración de la arena fueron: el total de distancia recorrida (m), velocidad (m/s), duración de tiempo de movimiento (s), tiempo de permanencia en el centro (s) y tiempo de permanencia en la periferia (s).

Método Estadístico

Una vez obtenidos los resultados se aplicó la prueba de normalidad Shapiro-Wilk y, posteriormente, para evaluar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney. La probabilidad tuvo un valor de $p< 0.05$ para establecer las diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Para el análisis y la representación de los datos, se utilizó el software GraphPad Prism 8.0.2. Se graficaron diagramas de caja y bigotes con la mediana (rango intercuartil [Q3-Q1]). Se utilizó la *d* de Cohen para evaluar el tamaño del efecto, empleando el programa R versión 4.4.2.

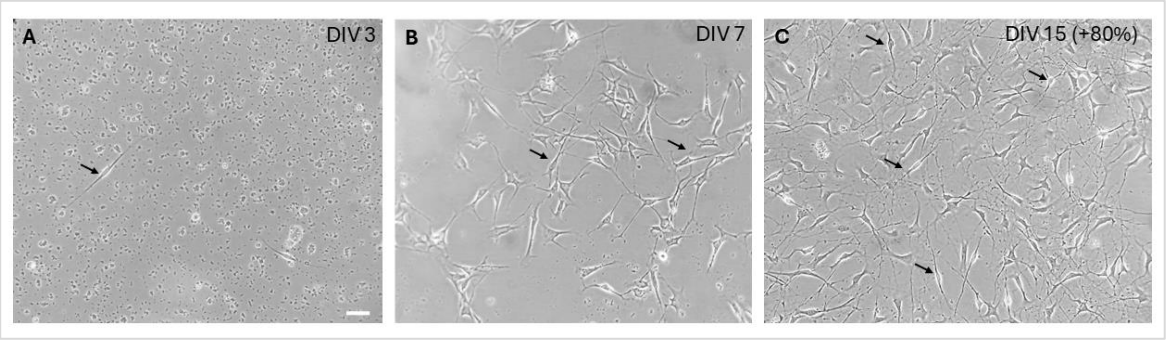
Resultados

La Generación del Trasplante se Desarrolló en Aproximadamente 15 Días

Un total de nueve ratones fueron utilizados para generar los tres trasplantes de glía envolvente. En la Figura 2, se puede observar el desarrollo de un trasplante en el tiempo, en el día 3 se puede observar el establecimiento de las primeras células con morfología bipolar con procesos delgados que definen a la GE, momento en el cual el medio DMEM/DMEM-F12 suplementado con 10% de SFB es reemplazado por el suplementado con B27, con la finalidad de limitar el crecimiento de fibroblastos y favorecer la división de la GE (Figura 2A), en el día 7 podemos ver tanto la proliferación como desarrollo de procesos celulares de la GE, en este momento se aprecian tanto células bipolares como multipolares (Figura 2B). Sin embargo, hasta el día 15 es cuando se puede observar la confluencia celular aproximada del 80%, aunque aún se ven células bipolares que se indican un proceso activo de división celular, en este momento se observa una mayor cantidad de células multipolares que, por el hecho de tener una mayor cantidad de proceso celulares, indican el establecimiento celular, con una mayor adherencia al sustrato y mayor facilidad de formar contacto entre sí (Figura 2C).

Figura 2

Generación del trasplante de GE



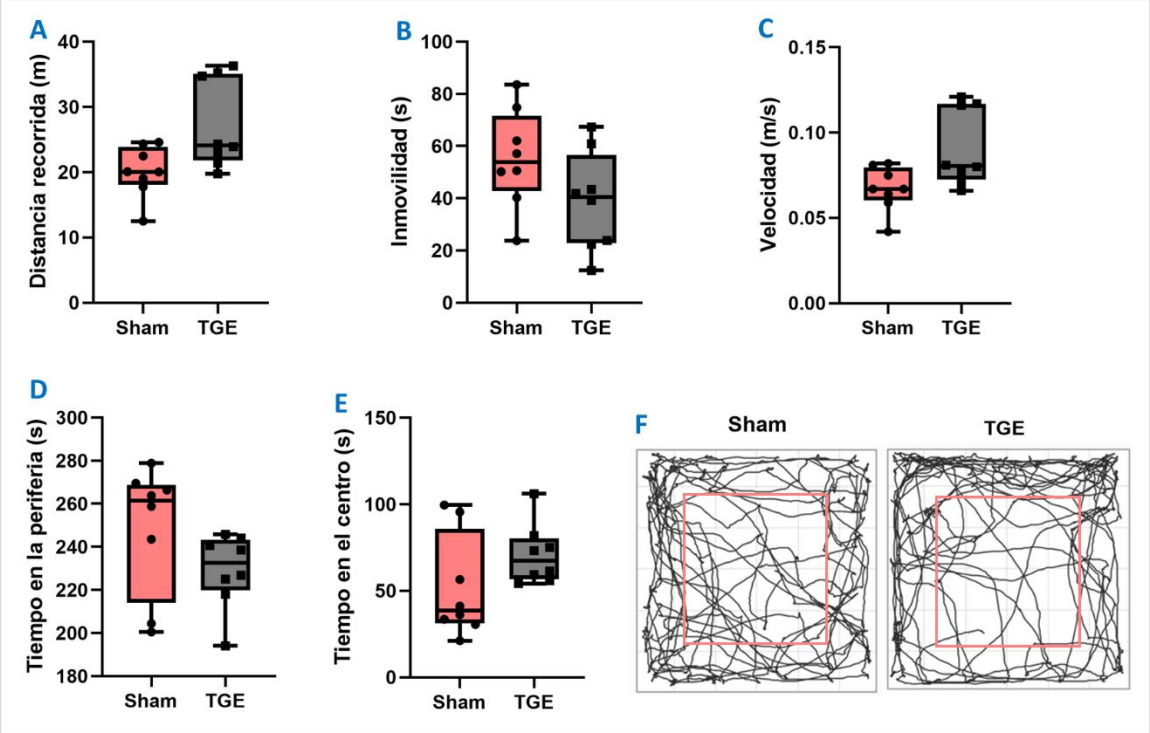
Nota. (A) Al tercer día *in vitro* (DIV) se muestra las primeras células de GE birrefringentes con morfología bipolar (flecha) y adherido al sustrato se observan los restos celulares que son producto del cultivo primario. (B) Al DIV 7 las células de GE muestran desarrollo de procesos celulares, en donde se aprecian células multipolares (flechas). (C) Al DIV 15, se observa una confluencia celular del 80%, momento en el cual la liberación de factores de crecimiento y citocinas producidas por la GE estimula la división celular. Esto se asocia a una morfología bipolar (indicada por las flechas) y al establecimiento de procesos celulares característicos de las células multipolares, incluyendo la formación de interacciones celulares. Barra 50 µm.

El Trasplante de Glía Envolvente en la Corteza Retrosplenial No Modificó la Actividad Motora

A los ratones adultos se les realizó la cirugía estereotáxica para introducir los trasplantes en la corteza retrosplenial a la edad de P60. Durante el seguimiento postcirugía, a los ratones se les realizó inspección visual diaria y se observó ausencia de infección, hemorragia o secreción naso-oral, por ende, no se eliminaron sujetos, ni tuvimos muertes asociadas al procedimiento quirúrgico y a la inyección de las células de GE. Después de 21 días postcirugía, a los ratones se les realizó una prueba de campo abierto para evaluar su locomoción por 5 minutos. Al aplicar la prueba estadística de Mann-Whitney U, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los parámetros relacionados con la locomoción, como la distancia recorrida (d = -1.29; U = 14, p = 0.065, Figura 3A), inmovilidad (d = -0.86; U= 17, p= 0.13, Figura 3B), y velocidad (d = -1.29; U = 13.5, p = 0.058, Figura 3C). Asimismo, los ratones de ambos grupos mostraron un desplazamiento similar en los parámetros de exploración tanto en la periferia (d = -0.77; U = 16, p = 0.10, Figura 3D) como en el centro (d = -0.77; U = 16, p = 0.10, Figura 3E) de la arena (Figura 3F). Sin embargo, los ratones que recibieron el trasplante de GE mostraron tendencias en la distancia recorrida y la velocidad. Los tamaños de efecto (d de Cohen) en todos los parámetros fueron moderados y grandes en dirección negativa, indicando que hay diferencias importantes entre los grupos, donde el grupo del trasplante de GE presenta un mejor desempeño (mayor locomoción) en comparación con el grupo *sham*. Estos resultados sugieren que a los 21 días postcirugía, el trasplante de GE no modificó significativamente la locomoción en ratones, aunque con un tamaño de muestra mayor, las tendencias podrían llegar a ser significativas.

Figura 3

Evaluación de la movilidad con la prueba de campo abierto en los ratones del grupo sham y grupo del trasplante de glía envolvente (TGE)



Nota. (A) Se evalúo la distancia recorrida. (B) Inmovilidad. (C) Velocidad. (D) Tiempo en la periferia. (E) Tiempo en el centro. (F) Trayectorias de los ratones durante la prueba. Los datos están expresados con la Mediana (Rango Intercuartil [Q3-Q1]). Prueba U de Mann-Whitney. *p< 0.05, n = 8 ratones por grupo.

Discusión

Las células GE son células especializadas del sistema olfatorio que permiten la regeneración continua de las neuronas olfativas durante la vida adulta. Se ha investigado ampliamente sobre el trasplante de estas células en modelos animales con lesiones de la médula espinal, ya que la administración de GE influye en la recuperación de la función motora tras una lesión medular (Miah et al., 2021). Algunos resultados han generado dudas sobre la eficacia de las células GE para la reparación del sistema nervioso central (Deumens et al., 2006; Pearse et al., 2007). Debido a que la efectividad de los trasplantes de células GE en la reparación de la médula espinal varía debido a factores como los diferentes modelos de lesión, las técnicas de administración de células, la evaluación de los resultados funcionales y las diferencias en la pureza y rendimiento de las células trasplantadas (Miah et al., 2021). Más del 86% de estos estudios informaron mejoras neurológicas después del transplante, incluyendo la remielinización axonal, la regeneración axonal, la recuperación electrofisiológica y funcional, y la reducción de la formación de cicatrices gliales, entre otros (Miah et al., 2021). En nuestro estudio, la

generación del trasplante de GE de ratón se realizó en un período de 15 días. Las células mostraron la morfología característica reportada para células de glía envolvente obtenidas mediante cultivo celular, siendo estas bipolares y multipolares con ramificaciones alargadas (Bautista-González et al., 2023; Gómez et al., 2007; Gudiño-Cabrera y Nieto-Sampedro, 2000).

En esta investigación, una vez que se obtuvieron los trasplantes, los ratones adultos fueron sometidos a cirugía estereotáxica para inyectar las células de GE de forma unilateral en la CR derecha. Los resultados sugieren que, a los 21 días postcirugía, el trasplante de GE en la CR derecha no modificó la locomoción en los ratones. Dado que alteraciones en la locomoción pueden evidenciar daños adversos a la salud del animal (Guest, 2019), nuestros resultados indican que tanto el procedimiento quirúrgico como la administración de las células de GE no causaron daño ni efectos adversos significativos, y no se observaron alteraciones perceptibles en la conducta de los ratones. Sin embargo, las células de GE inyectadas en la CR tampoco tuvieron efecto positivo sobre la locomoción. En contraste, otros estudios que han inyectado las células de GE en el cerebro de ratas han encontrado resultados favorables. Las ratas neonatales de la cepa Sprague-Dawley con traumatismo craneoencefálico que fueron trasplantadas con GE en la corteza de asociación parietal, mejoraron sus puntuaciones neurológicas en la Escala de Severidad Neurológica después de 7 y 14 días de la administración del trasplante (Wang et al., 2014). La NSS es una herramienta comúnmente utilizada para evaluar la función neurológica, especialmente en modelos animales de trastornos neurológicos como el accidente cerebrovascular y la lesión cerebral traumática. La NSS mide habilidades motoras, respuestas sensoriales, reflejos y comportamiento (Frank et al., 2021). Además, a nivel celular, se observó que las células trasplantadas sobrevivieron, migraron al sitio de lesión, aumentaron las fibras GAP-43 y vesículas de sinaptofisina, y redujeron las células apoptóticas (Wang et al., 2014). En otro estudio, se evaluó el efecto del trasplante GE en ratas con daño cerebral por intoxicación aguda por monóxido de carbono (CO). Los síntomas de la intoxicación aguda por CO incluyen dolor de cabeza, mialgia, mareos, deterioro neuropsicológico, confusión y pérdida de conciencia. Las ratas que recibieron la inyección de GE en el hipocampo fueron evaluadas dos semanas después mediante la prueba de la viga. Esta prueba consistió en que las ratas tenían que cruzar corriendo una viga de 2.5 cm de ancho y 2 m de longitud y se asignaba una puntuación dependiendo si lograban cruzar corriendo, arrastrando las extremidades, cojear o salirse de la viga. Las ratas con el trasplante de GE mejoraron su puntuación en esta prueba, mientras que a nivel celular la GE disminuyó el edema cerebral, aumento la expresión de proteínas como la sinaptofisina y GAD-43 (Liu et al., 2015). Es posible que en nuestro estudio al no utilizar un modelo animal con una lesión extensa en la CR no nos permitiera evaluar la recuperación funcional tras la administración de células GE. Durante el análisis de los datos, observamos algunas tendencias que sugieren que el grupo con el trasplante de GE mostró un mejor desempeño en términos de locomoción en comparación con el grupo *sham.* Sin embargo, en futuros experimentos será importante aumentar el tamaño de muestra para confirmar la significancia estadística y obtener conclusiones más robustas sobre el efecto de la administración de las células de GE en la CR.

La CR es un área indispensable para comprender el funcionamiento y la complejidad de las redes de comunicación en el cerebro, debido a que la CR forma parte del circuito que incluye a la corteza parietal, corteza somatosensorial, corteza visual, corteza auditiva, neocorteza, corteza motora, corteza cingulada anterior, hipocampo, corteza entorrinal, tálamo, hipotálamo,

cuerpo estriado y núcleo pedúnculo pontino (Motanis et al., 2021). Las neuronas de la CR exhiben una codificación combinada para señales espaciales y locomotoras relacionadas con el giro de la cabeza y la velocidad motora, lo cual sugiere que la CR procesa tanto la información espacial como la información locomotora durante la navegación (Hao et al., 2024). El circuito cortical de la CR hacia la corteza motora primaria (M1) y secundaria (M2) incluye varios tipos de neuronas excitatorias en el área descendente, lo que sugiere una comunicación directa entre las redes hipocampales dorsales que participan en la memoria espacial, mientras que las redes neocorticales están involucradas en la integración sensoriomotora y el control motor (Shibata y Naito, 2008; Yamawaki et al., 2016). El rol de la CR no solo es elemental en tareas dependientes de hipocampo, sino también en el procesamiento e integración de la información visual y motora, la cual también es indispensable para el desarrollo de la locomoción (Mao et al., 2020). Dado que la CR es esencial para diversas funciones cognitivas y motoras, es crucial en futuras investigaciones identificar tratamientos terapéuticos efectivos que ayuden a mitigar los efectos del daño en esta área.

Limitaciones y Conclusión

Una limitación de este trabajo fue no evaluar diferentes intervalos de tiempo tras la administración de las células de GE, como evaluaciones a los 3, 7 y 14 días. Esto podría proporcionar información sobre posibles daños transitorios en la locomoción. Otro aspecto para considerar es la falta de evaluación de conductas motoras finas. En estudios previos han empleado la Escala de Severidad Neurológica, que evalúa las habilidades motoras, respuestas sensoriales y reflejos (Frank et al., 2021). En este sentido, las pruebas conductuales relacionadas con la memoria (laberinto de Barnes, laberinto acuático de Morris, prueba de reconocimiento de lugar u objeto) deberían ser consideradas en el futuro para obtener una mayor comprensión del impacto de la inyección de células de GE en la CR. Otra limitación fue que no se evaluó si las células de GE inyectadas se integraron en la CR. A futuro se podría agregar el trazador PKH26 para evaluar la integración de las células trasplantadas, además de utilizar la técnica de inmunohistoquímica para analizar el fenotipo de las células de GE en la CR, tanto su morfología como marcadores característicos de la GE como GFAP, p75 y S100β (Gudiño-Cabrera y Nieto-Sampedro, 2000). Finalmente, la utilización de un modelo animal con una lesión extensa en la CR o el uso de tetracaína permitiría evaluar el potencial de la inyección de GE en la CR sobre algún comportamiento alterado en el animal. En conclusión, la administración de GE en la CR no afectó ningún parámetro de la prueba de campo abierto, lo que sugiere que ni el procedimiento quirúrgico ni la administración de las células de GE en la CR alteran la locomoción en ratones adultos. Estos datos indican que las células de GE inyectadas en la CR son inocuas, pero no pueden ser consideradas como un trasplante efectivo en este momento, debido a que no tienen ningún efecto positivo sobre la locomoción. Sin embargo, se requieren más investigaciones para evaluar su eficacia terapéutica y explorar su potencial regenerativo en el cerebro.

Referencias

Bautista-González, S., Carrillo González, N. J., Campos-Ordoñez, T., Acosta Elías, M. A., Pedroza-Montero, M. R., Beas-Zárate, C., y Gudiño-Cabrera, G. (2023). Raman spectroscopy to assess the differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into a glial phenotype. *Regenerative Therapy, 24*, 528-535. https://doi.org/10.1016/j.reth.2023.09.016

Burkholder, T., Foltz, C., Karlsson, E., Linton, C. G., y Smith, J. M. (2012). Health evaluation of experimental laboratory mice. *Current Protocols in Mouse Biology, 2*(2), 145-165. https://doi.org/10.1002/9780470942390.mo110217

Campos-ordonez, T., y Gonzalez-perez, O. (2021). Characterization of a mouse model of chronic hydrocephalus induced by partial occlusion of the aqueduct of Sylvius in the adult brain. *Journal of Neuroscience Methods, 362*, 109294. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2021.109294

Campos-Ordoñez, T., S, G.-G., Eudave-Patiño, M., Buriticá, J., Herranz-Pérez, V., y Ó. García-Verdugo, JM. G.-P. (2023). Normal pressure hydrocephalus decreases the proliferation of oligodendrocyte progenitor cells and the expression of CNPase and MOG proteins in the corpus callosum before behavioral deficits occur. *Experimental Neurology, 365*, 114412. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2023.114412

Deumens, R., Koopmans, G. C., Honig, W. M. M., Maquet, V., Jérôme, R., Steinbusch, H. W. M., y Joosten, E. A. J. (2006). Chronically injured corticospinal axons do not cross large spinal lesion gaps after a multifactorial transplantation strategy using olfactory ensheathing cell/olfactory nerve fibroblast-biomatrix bridges. *Journal of Neuroscience Research, 83*(5), 811-820. https://doi.org/10.1002/jnr.20768

Frank, D., Gruenbaum, B. F., Shelef, I., Zvenigorodsky, V., Benjamin, Y., Shapoval, O., Gal, R., Zlotnik, A., Melamed, I., y Boyko, M. (2021). A novel histological technique to assess severity of traumatic brain injury in rodents: Comparisons to neuroimaging and neurological outcomes. *Frontiers in Neuroscience, 15*, 733115. https://doi.org/10.3389/fnins.2021.733115

Gómez, R., Neira, A., Tovar, D., Martínez, C., y Bernal, J. E. (2007). Células de glía envolvente olfatoria: Potencial para la reparación de lesiones del sistema nervioso central. *Universitas Médica, 48*(4), 396-413.

Gudiño-Cabrera, G., y Nieto-Sampedro, M. (2000). Schwann-like macroglia in adult. *Glia, 63*, 49-63. https://doi.org/10.1002/(sici)1098-1136(200003)30:1<49

Gudiño-Cabrera, G., Pastor, A. M., Cruz, R. R. D. L., Delgado-García, J. M., y Nieto-Sampedro, M. (2000). Limits to the capacity of transplants of olfactory glia to promote axonal regrowth in the CNS. *NeuroReport, 11*(3), 467-471. https://doi.org/10.1097/00001756-200002280-00008

Guest, P. C. (Ed.). (2019). Pre-clinical models: Techniques and protocols. Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2

Hao, S., Cai, R., Li, R., Li, M., Gao, L., y Li, X. (2024). Conjunctive processing of spatial border and locomotion in retrosplenial cortex during spatial navigation. *The Journal of Physiology, 602*(19), 5017–5038. https://doi.org/10.1113/JP286434

Liu, W., Zheng, Q., Wang, Y., Han, X., Yuan, L., y Zhao, M. (2015). Transplantation of olfactory ensheathing cells attenuates acute carbon monoxide poisoning-induced brain damages in rats. *Neurochemical Research, 40*(1), 70-80. https://doi.org/10.1007/s11064-014-1467-z

Maguire, E. A. (2012). Eleanor A. Maguire. *Current Biology, 22*(24), R1025-R1027. https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.10.007

Mao, D., Molina, L. A., Bonin, V., y McNaughton, B. L. (2020). Vision and locomotion combine to drive path integration sequences in mouse retrosplenial cortex. *Current Biology, 30*(9), 1680-1688.e4. https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.02.070

Miah, M., Ferretti, P., y Choi, D. (2021). Considering the cellular composition of olfactory ensheathing cell transplants for spinal cord injury repair: A review of the literature. *Frontiers in Cellular Neuroscience, 15*, 781489. https://doi.org/10.3389/fncel.2021.781489

Mitchell, A. S., Czajkowski, R., Zhang, N., Jeffery, K., y Nelson, A. J. D. (2018). Retrosplenial cortex and its role in spatial cognition. *Brain and Neuroscience Advances, 2*, 1-13. https://doi.org/10.1177/2398212818757098

Motanis, H., Khorasani, L. N., Giza, C. C., y Harris, N. G. (2021). Peering into the brain through the retrosplenial cortex to assess cognitive function of the injured brain. *Neurotrauma Reports, 2*(1), 564-580. https://doi.org/10.1089/neur.2021.0044

Nakhjavan-Shahraki, B., Yousefifard, M., Rahimi-Movaghar, V., Baikpour, M., Nasirinezhad, F., Safari, S., Yaseri, M., Moghadas Jafari, A., Ghelichkhani, P., Tafakhori, A., y Hosseini, M. (2018). Transplantation of olfactory ensheathing cells on functional recovery and neuropathic pain after spinal cord injury; systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports, 8*(1), 325. https://doi.org/10.1038/s41598-017-18754-4

National Research Council. (2003). *Guidelines for the care and use of mammals in neuroscience and behavioral research* (p. 10732). National Academies Press. https://doi.org/10.17226/10732

Paxinos, G., y Franklin, K. B. J. (2001). *The mouse brain in stereotaxic coordinates* (2a. ed.). Academic Press.

Pearse, D. D., Sanchez, A. R., Pereira, F. C., Andrade, C. M., Puzis, R., Pressman, Y., Golden, K., Kitay, B. M., Blits, B., Wood, P. M., y Bunge, M. B. (2007). Transplantation of Schwann cells and/or olfactory ensheathing glia into the contused spinal cord: Survival, migration, axon association, and functional recovery. *Glia, 55*(9), 976-1000. https://doi.org/10.1002/glia.20490

Ruggiero, G., Frassinetti, F., Iavarone, A., y Iachini, T. (2014). The lost ability to find the way: Topographical disorientation after a left brain lesion. *Neuropsychology, 28*(1), 147-160. https://doi.org/10.1037/neu0000009

Shibata, H., y Naito, J. (2008). Organization of anterior cingulate and frontal cortical projections to the retrosplenial cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology, 506*(1), 30-45. https://doi.org/10.1002/cne.21523

Takeuchi, T., Tamura, M., Tse, D., Kajii, Y., Fernández, G., y Morris, R. G. M. (2022). Brain region networks for the assimilation of new associative memory into a schema. *Molecular Brain, 15*(1), 1-14. https://doi.org/10.1186/s13041-022-00908-9

Tatem, K. S., Quinn, J. L., Phadke, A., Yu, Q., Gordish-Dressman, H., y Nagaraju, K. (2014). Behavioral and locomotor measurements using an open field activity monitoring system for skeletal muscle diseases. *Journal of Visualized Experiments, 91*, 51785. https://doi.org/10.3791/51785

Vann, S. D., y Aggleton, J. P. (2002). Extensive cytotoxic lesions of the rat retrosplenial cortex reveal consistent deficits on tasks that tax allocentric spatial memory. *Behavioral Neuroscience, 116*(1), 85-94. https://doi.org/10.1037/0735-7044.116.1.85

Verdú, E., García-Alías, G., Forés, J., Gudiño-Cabrera, G., Muñetón, V. C., Nieto-Sampedro, M., y Navarro, X. (2001). Effects of ensheathing cells transplanted into photochemically damaged spinal cord. *NeuroReport, 12*(11), 2303-2309. https://doi.org/10.1097/00001756-200108080-00005

Wang, Y.-C., Xia, Q.-J., Ba, Y.-C., Wang, T.-Y., LiN, N., Zou, Y., Shang, F.-F., Zhou, X.-F., Wang, T.-H., Fu, X.-M., y Qi, J.-G. (2014). Transplantation of olfactory ensheathing cells promotes the recovery of neurological functions in rats with traumatic brain injury associated with downregulation of Bad. *Cytotherapy, 16*(7), 1000-1010. https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.12.009

Watzlawick, R., Rind, J., Sena, E. S., Brommer, B., Zhang, T., Kopp, M. A., Dirnagl, U., Macleod, M. R., Howells, D. W., y Schwab, J. M. (2016). Olfactory ensheathing cell transplantation in experimental spinal cord injury: Effect size and reporting bias of 62 experimental treatments: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Biology, 14*(5), 1-16. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002468

Yamawaki, N., Radulovic, J., y Shepherd, G. M. G. (2016). A corticocortical circuit directly links retrosplenial cortex to M2 in the mouse. *The Journal of Neuroscience, 36*(36), 9365-9374. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1099-16.2016